

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003 年 9 月 12 日 (12.09.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/074483 A1

(51) 国際特許分類: C07D 207/27, 409/06,  
417/06, 417/12, 413/06, 263/24, 405/12, 409/12, 405/06,  
A61K 31/4015, 31/4025, 31/427, 31/421, 31/422, A61P  
1/00, 1/16, 7/00, 9/00, 9/08, 9/10, 9/12, 11/00, 11/06,  
11/08, 13/12, 15/06, 15/10, 19/02, 19/08, 19/10, 25/00,  
27/02, 29/00, 35/00, 37/02, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/02478

(22) 国際出願日: 2003 年 3 月 4 日 (04.03.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-58487 2002 年 3 月 5 日 (05.03.2002) JP  
特願2002-216567 2002 年 7 月 25 日 (25.07.2002) JP  
特願2003-13447 2003 年 1 月 22 日 (22.01.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野  
薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO.,  
LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修  
町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 谷 耕輔  
(TANI, Kousuke) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島  
郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株  
式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 小林 馨  
(KOBAYASHI, Kaoru) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三  
島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業  
株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 丸山 透  
(MARUYAMA, Toru) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三  
島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業  
株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 神戸 透

(KAMBE, Tohru) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島  
郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株  
式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 小川 幹  
男 (OGAWA, Mikio) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三  
島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業  
株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 代谷 務  
(SHIROYA, Tsutomu) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島  
郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会  
社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihisa); 〒103-0013 東京  
都 中央区 日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビ  
ル 7 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ,  
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,  
ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

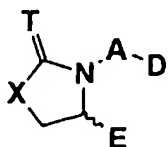
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: 8-AZAPROSTAGLANDIN DERIVATIVE COMPOUNDS AND DRUGS CONTAINING THE COMPOUNDS AS THE  
ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: 8-アザプロスタグランジン誘導体化合物およびその化合物を有効成分として含有する薬剤



(I)

(57) Abstract: 8-Azaprostaglandin represented by the following general formula (I), phar-  
macologically acceptable salts thereof or cyclodextrin clathrates of the same: (I) wherein  
each symbol is as defined in the description. Because of strongly binding to PGE receptor  
subtype EP<sub>2</sub>, the compounds represented by the general formula (I) are useful in prevent-  
ing and/or treating immune diseases, allergic diseases, nerve cell death, paramenia, pre-  
mature birth, misbirth, baldness, retinal neuropathy such as glaucoma, erectile dysfunc-  
tion, arthritis, pulmonary injury, pulmonary fibrosis, pulmonary emphysema, bronchitis,

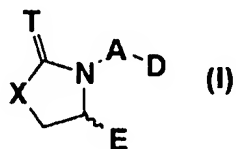
chronic obstructive pulmonary disease, hepatic injury, acute hepatitis, cirrhosis, shock, nephritis, renal insufficiency, circulatory  
diseases, systemic inflammatory response syndrome, sepsis, hemophagous syndrome, macrophage activation syndrome, Still' s  
disease, Kawasaki disease, burn, systemic granuloma, ulcerative colitis, Crohn' s disease, hypercytokinemia at dialysis, multiorgan  
failure, bone diseases and so on.

[続葉有]



(57) 要約:

一般式 (I) で示される 8-アザプロスタグランジン、それらの薬理的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物 (式中の記号は明細書に記載の通り。)



式 (I) で示される化合物は、PGE受容体のうちサブタイプEP<sub>2</sub>に対する結合が強いため、免疫疾患、アレルギー性疾患、神経細胞死、月経困難症、早産、流産、禿頭症、緑内障などの網膜神経障害、勃起不全、関節炎、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、肝硬変、ショック、腎炎、腎不全、循環器系疾患、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル (Still) 病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、骨疾患等の予防および／または治療に有用である。

## 明 細 書

8-アザプロスタグランジン誘導体化合物およびその化合物を有効成分として含有する薬剤

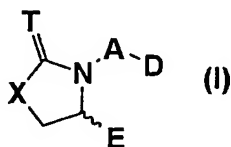
5

## 技術分野

本発明は、8-アザプロスタグランジン誘導体に関する。

さらに詳しくは、

(1) 一般式 (I)



10

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)

で示される8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物、

(2) それらの製造方法、および

15 (3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

## 背景技術

プロスタグランジンE<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>と略記する。) は、アラキドン酸カスケードの中の代謝産物として知られており、細胞保護作用、子宮収縮、発痛作用、消化管の蠕動運動促進、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用、利尿作用等を有していることが知られている。

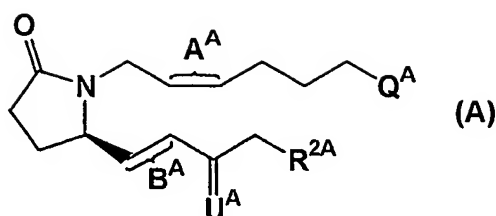
20

近年の研究の中で、PGE受容体には、それぞれ役割の異なったサブタイプが存在することが分かってきた。現時点で知られているサブタイプは、大

別して4つあり、それぞれ、 $EP_1$ 、 $EP_2$ 、 $EP_3$ 、 $EP_4$ と呼ばれている  
(Negishi M. et al, J. Lipid Mediators Cell Signaling 12, 379-391 (1995))。

- $EP_2$ 受容体は、 $TNF-\alpha$ 産生抑制、 $IL-10$ 産生増強に関与していると考えられているため、 $EP_2$ 受容体に結合する化合物は、免疫疾患（筋萎縮性側索硬化症（ALS）、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など）、アレルギー性疾患（例えば、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーなど）、神経細胞死、月経困難症、早産、流産、禿頭症、緑内障などの網膜神経障害、勃起不全、
- 5 関節炎、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、肝硬変、ショック、腎炎（急性腎炎、慢性腎炎）、腎不全、循環器系疾患（高血圧、心筋虚血、慢性動脈閉塞症、振動病等）、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル（Still）病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、
- 10 透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、骨疾患（骨折、再骨折、難治性骨折、骨癒合不全、偽関節、骨軟化症、骨ページェット症、硬直性脊椎炎、癌骨転移、変形性関節症およびそれらの類似疾患における骨・軟骨の破壊等）等の予防および／または治療に有用であると考えられている。さらに、骨の手術後の骨形成（例えば、骨折後の骨形成、骨移植後の骨形成、人工関節術後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、多発性骨髄腫、肺癌、乳癌等の外科手術後の骨形成、その他骨再建術後の骨形成等）の促進・治癒促進剤、骨移植代替療法、また、歯周疾患等における歯周組織の再生促進剤等として有用であると考えられる。
- 20


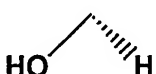
8-アザプロスタグランジン誘導体として、例えば、次式（A）



(式中、 $Q^A$ は、 $-COOR^{3A}$ 、テトラゾール-5-イルおよび $-CONHR^{4A}$ からなる群より選択され；

$A^A$ は単結合またはシス二重結合であり；

5  $B^A$ は単結合またはトランス二重結合であり；

$U^A$ は、 または  であり、

$R^{2A}$ は、 $\alpha$ -チエニル、フェニル、フェノキシ、モノ置換フェニルおよびモノ置換フェノキシからなる群より選択され、該置換基は、クロル、フルオル、フェニル、メトキシ、トリフルオロメチルおよび炭素数1ないし3のアルキルからなる群より選択され；

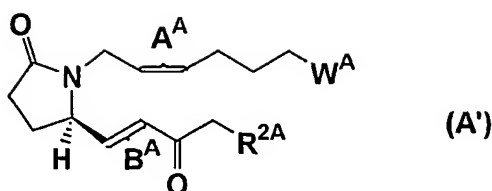
$R^{3A}$ は水素、炭素数1ないし5のアルキル、フェニルおよびp-ビフェニルからなる群より選択され；

$R^{4A}$ は $-COR^{5A}$ および $-SO_2R^{5A}$ からなる群より選択され；

$R^{5A}$ はフェニルおよびC1ないし5のアルキルからなる群より選択される。）

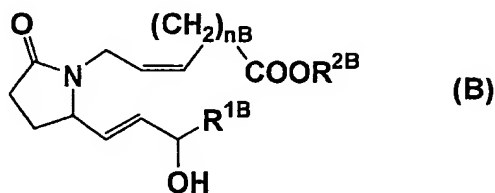
15 で示される化合物およびそのC5エピマーならびにカルボキシレート基またはテトラゾール-5-イル基を有するこれらの化合物のアルカリ金属、アルカリ土類金属およびアンモニウム塩が報告されている（特開昭53-21159号（US 4,177,346）明細書参照。）。

さらに、同明細書には、次式（A'）



(式中、 $W^A$ は、 $-\text{COOR}^{3A}$ 、テトラゾール-5-イル、N-(アシルオキシメチル)テトラゾール-5-イル(アシルオキシ基は炭素数2～5である)、N-(フタリジル-5-イル)-テトラゾール-5-イルおよびN-(テトラヒドロピラン-5-イル)-テトラゾール-5-イルからなる群から選択され、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物およびそのC5エピマーならびにカルボキシレート基またはテトラゾール-5-イル基を有するこれらの化合物のアルカリ金属、アルカリ土類金属およびアンモニウム塩が記載されている。

10 また、次式(B)



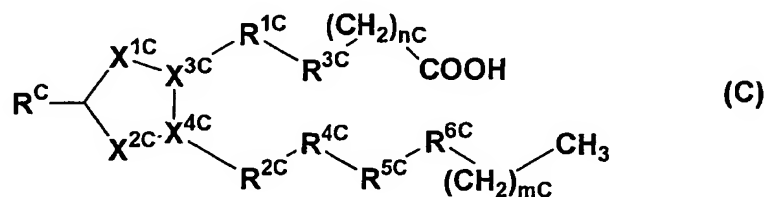
(式中、 $R^{1B}$ は直鎖状または分岐鎖状の飽和あるいは不飽和の1～10個の炭素原子を有する脂肪炭化水素残基あるいは3～7個の炭素原子を有する環状脂肪族炭化水素であって、これらは次のもの、すなわち

- 15 a) 直鎖状または分岐鎖状の1～5の炭素原子を有するアルコキシ-、アルキルチオ-、アルケニルオキシ-、あるいはアルケニルチオ残基、
- b) フェノキシ残基(これはそれ自身1～3個の炭素原子を有する、場合によってはハロゲン置換されたアルキル基、ハロゲン原子、場合によってはハロゲン置換されたフェノキシ残基あるいは1～4個の炭素原子を有するアル
- 20 コキシ残基によってモノ-あるいはジ-置換されていてよい)、

- c) フリルオキシ、チエニルオキシあるいはベンジルオキシ残基（これらはそれ自身 1～3 個の炭素原子を有する、場合によってはハロゲン置換アルキル基、ハロゲン原子あるいは 1～4 個の炭素原子を有するアルコキシ基によって核がモノーあるいはジ置換されていてよい）、
- 5 d) トリフルオルメチルあるいはペンタフルオルエチル基、
- e) 3～7 個の炭素原子を有するシクロアルキル残基、
- f) フェニル、チエニルあるいはフリル残基（これらはそれ自身 1～3 個の炭素原子を有する、場合によってはハロゲン置換されたアルキル基、ハロゲン原子あるいは 1～4 個の炭素原子を有するアルコキシ基によってモノーあるいはジ置換されていてよい）によって置換されていてよく、
- 10  $R^{2B}$  は直鎖状または分岐鎖状の飽和あるいは不飽和の 1～6 個の炭素原子を有する脂肪族あるいは環状脂肪族炭化水素残基あるいは 7 もしくは 8 個の炭素原子を有する芳香脂肪族炭化水素残基であり、そして
- $nB$  は 2、3 あるいは 4 なる数である。) で示されるピロリドンならびにこ
- 15 れらの化合物の遊離の酸およびそれらの生理学的に受容され得る金属塩あるいはアミン塩が報告されている（特開昭 52-5764 号 (DT 2,528,664) 明細書参照。）。)

他にも、同様のピロリドン誘導体が開示されている（特開昭 52-73865 号 (BE 849,346) 明細書および特開昭 52-133975 号 (BE 854,268) 明細書参照。）。)

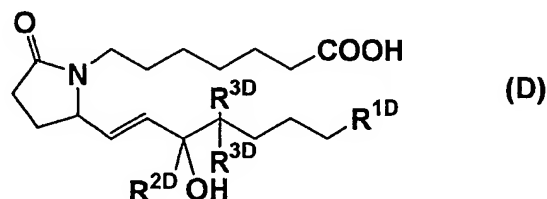
20 また、次式 (C)



(式中、 $X^{1C}$  および  $X^{2C}$  は  $CH_2$  基または  $CO$  基であり、 $X^{3C}$  は窒素原子または  $CH$  基、 $R^C$  は水素原子または水酸基であり、 $R^{1C}$  および  $R^{2C}$  は  $CH_2$  基

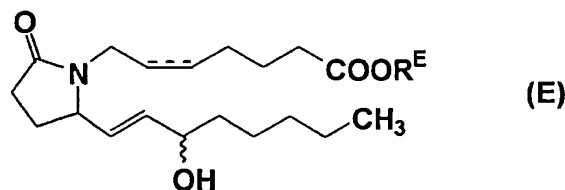
またはCO基であり、 $R^{3C}$ は $CH_2$ 基、NH基または酸素原子であり、 $R^{4C}$ はNH基、 $CH_2$ 基またはCO基であり、 $R^{5C}$ は $CH_2$ 基またはNH基であり、 $R^{6C}$ は $CH_2$ 基またはCO基であり、 $mC$ は0～4、 $nC$ は0～5である。) 5  
で示される化合物およびその薬学的に許容される塩が報告されている (EP 572,365 号明細書参照。 )。

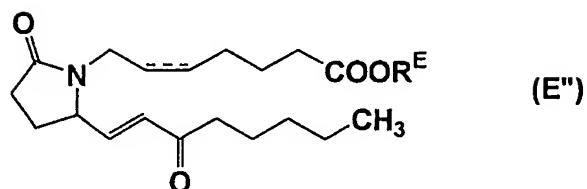
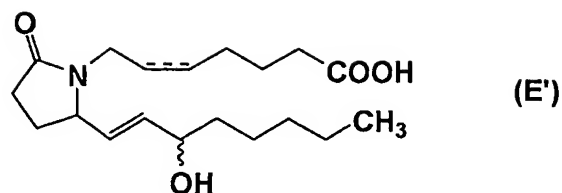
また、次式 (D)



(式中、 $R^{1D}$ が水素原子またはエチル基を表わすとき、 $R^{2D}$ は水素原子またはメチル基、および $R^{3D}$ は水素原子を表わし、または $R^{1D}$ はメチル基を表わすとき、 $R^{2D}$ が水素原子、および $R^{3D}$ がメチル基を表わす。) 10  
で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩が報告されている。他にも、同様の8-アザプロスタン酸誘導体が開示されている (特開昭 51-127068 号明細書、特開昭 51-128961 号明細書、および特開昭 52-100467 号 (GB 1,523,178) 明細書参照。 )。

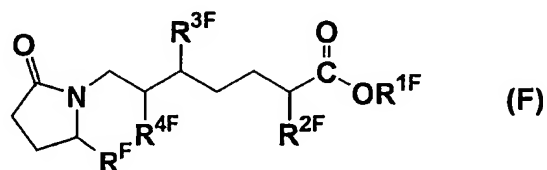
15 さらに、次式 (E)、(E') および (E'')



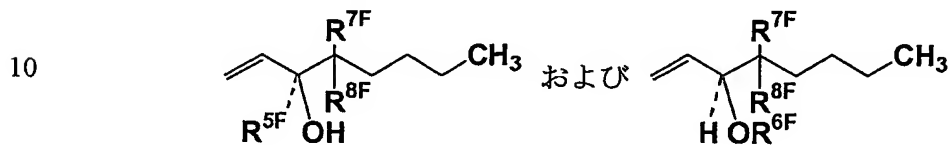


(ただし、 $R^E$ はエステル残基を表わし、点線は二重結合が存在するかまたは存在しないことを表わし、波線は $\alpha$ -配位または $\beta$ -配位を表わす。) 5 示される化合物が開示されている (特開昭 51-1461 号明細書参照。)

また、次式 (F)



(式中、 $R^{1F}$ は水素原子、メチル基またはエチル基を、 $R^{2F}$ 、 $R^{3F}$ および $R^{4F}$ は同一または異なって夫々水素原子またはメチル基を示し、 $R^F$ は次式



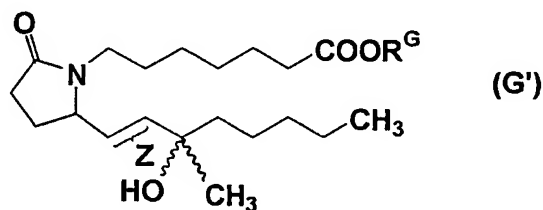
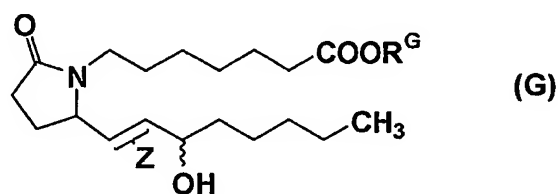
(式中、 $R^{5F}$ は水素原子、メチル基またはエチル基を、 $R^{6F}$ はメチル基、エチル基またはアセチル基を示し、 $R^{7F}$ および $R^{8F}$ は相異なって夫々水素原子または炭素数 1 ~ 3 の直鎖アルキル基を示す。)

からなる群から選ばれた基を示す。ただし  $R^{7F}$  および  $R^{8F}$  が共に水素原子を

示す場合  $R^{5F}$  はメチル基またはエチル基を示し、また、 $R^{5F}$  がメチル基を、 $R^{2F}$ 、 $R^{3F}$ 、 $R^{4F}$ 、 $R^{7F}$  および  $R^{8F}$  がすべて水素原子を示す場合は、 $R^{1F}$  はエチル基を示すものとする。)

で示されるプロスタグランジン誘導体が開示されている（特開昭 52-142060 号（BE 852,941）明細書参照。）。さらに、同様のプロスタグランジン誘導体が開示されている（特開昭 51-138671 号（BE 839,761）明細書参照。）。

また、次式（G）および（G'）



10 （各式中、 $R^G$  は水素、1 ないし 4 の炭素原子の低級アルキル基、あるいは  $R^G$  が水素である化合物の場合の医薬として許容されうる非毒性塩であり；Z はトランス二重結合或いは飽和結合であり；波線は  $\alpha$  或いは  $\beta$  配位、或いはその混合物を表わす）

で示される群から選ばれるラセミ体化合物が開示されている（特開昭 51-143663 号（BE 841,165）明細書参照。）。  
15

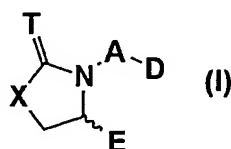
#### 発明の開示

本発明者らは、 $EP_2$  受容体に特異的に結合し、また強いアゴニスト活性を示す化合物を見出すべく鋭意研究した結果、一般式（I）で示される 8-ア

ザープロスタグランジン誘導体化合物が、この目的にかなうことを見出し、  
 本発明を完成した。さらに、本発明者らは、EP<sub>2</sub>受容体に結合し、かつEP<sub>4</sub>  
 受容体にも結合する化合物をも見出した。EP<sub>2</sub>およびEP<sub>4</sub>両受容体に結合  
 する化合物では両受容体に関連する疾患に対して相加または相乗効果が期待  
 5 できる。

すなわち、本発明は、

(1) 一般式 (I)



(式中、Tは、(1)酸素原子、または(2)硫黄原子を表わし、

10 Xは、(1)−CH<sub>2</sub>−基、(2)−O−基、または(3)−S−基を表わし、

AはA<sup>1</sup>またはA<sup>2</sup>を表わし、

A<sup>1</sup>は、(1)1〜2個のC 1〜4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2  
 〜8アルキレン基、(2)1〜2個のC 1〜4アルキル基で置換されていてもよ  
 い直鎖のC 2〜8アルケニレン基、または(3)1〜2個のC 1〜4アルキル基

15 で置換されていてもよい直鎖のC 2〜8アルケニレン基を表わし、

A<sup>2</sup>は−G<sup>1</sup>−G<sup>2</sup>−G<sup>3</sup>−基を表わし、

G<sup>1</sup>は、(1)1〜2個のC 1〜4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 1  
 〜4アルキレン基、(2)1〜2個のC 1〜4アルキル基で置換されていてもよ  
 い直鎖のC 2〜4アルケニレン基、または(3)1〜2個のC 1〜4アルキル基

20 で置換されていてもよい直鎖のC 2〜4アルケニレン基を表わし、

G<sup>2</sup>は、(1)−Y−基、(2)−環1−基、(3)−Y−環1−基、(4)−環1−Y−基、  
 または、(5)−Y−C 1〜4アルキレン−環1−基を表わし、

Yは、(1)−S−基、(2)−SO−基、(3)−SO<sub>2</sub>−基、(4)−O−基、または、

(5)  $-NR^1-$ 基を表わし、

$R^1$ は、(1)水素原子、(2)C 1～10アルキル基、または(3)C 2～10アシル基を表わし、

$G^3$ は、(1)単結合、(2)1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 1～4アルキレン基、(3)1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～4アルケニレン基、または(4)1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～4アルキニレン基を表わし、

Dは、 $D^1$ または $D^2$ を表わし、

10  $D^1$ は、(1) $-COOH$ 基、(2) $-COOR^2$ 基、(3)テトラゾール-5-イル基、または(4) $-CONR^3SO_2R^4$ 基を表わし、

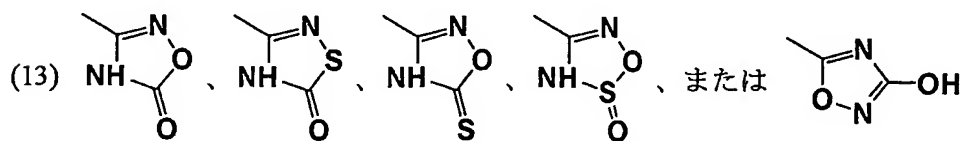
$R^2$ は、(1)C 1～10アルキル基、(2)フェニル基、(3)フェニル基で置換されたC 1～10アルキル基、または(4)ビフェニル基を表わし、

$R^3$ は、(1)水素原子、または(2)C 1～10アルキル基を表わし、

15  $R^4$ は、(1)C 1～10アルキル基、または(2)フェニル基を表わし、

$D^2$ は、(1) $-CH_2OH$ 基、(2) $-CH_2OR^5$ 基、(3)水酸基、(4) $-OR^5$ 基、(5)ホルミル基、(6) $-CONR^6R^7$ 基、(7) $-CONR^6SO_2R^8$ 基、(8) $-CO-(NH-アミノ酸残基-CO)_m-OH$ 基、(9) $-O-(CO-アミノ酸残基-NH)_m-H$ 基、(10) $-COOR^9$ 基、(11) $-OCO-R^{10}$ 基、(12) $-COO-$

20  $Z^1-Z^2-Z^3$ 基、



を表わし、

$R^5$ はC 1～10アルキル基を表わし、

$R^6$ および $R^7$ は、それぞれ独立して、(1)水素原子、または(2)C 1～10アル

キル基を表わし、

$R^8$ はフェニル基で置換されたC 1～10アルキル基を表わし、

$R^9$ は、(1)C 1～10アルキル基、C 1～10アルコキシ基、またはハロゲン原子から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいビフェニル基で

- 5 置換されたC 1～10アルキル基、または(2)C 1～10アルキル基、C 1～10アルコキシ基、またはハロゲン原子から選ばれる1～3個の置換基で置換されたビフェニル基を表わし、

$R^{10}$ は、(1)フェニル基、または(2)C 1～10アルキル基を表わし、

mは1または2を表わし、

- 10  $Z^1$ は、(1)C 1～15アルキレン基、(2)C 2～15アルケニレン基、または(3)C 2～15アルキニレン基を表わし、

$Z^2$ は、(1)–CO–基、(2)–OCO–基、(3)–COO–基、(4)–CONR<sup>Z1</sup>–基、(5)–NR<sup>Z2</sup>CO–基、(6)–O–基、(7)–S–基、(8)–SO<sub>2</sub>–基、(9)–SO<sub>2</sub>–NR<sup>Z2</sup>–基、(10)–NR<sup>Z2</sup>SO<sub>2</sub>–基、(11)–NR<sup>Z3</sup>–基、(12)–N

- 15  $R^{Z4}$ CONR<sup>Z5</sup>–基、(13)–NR<sup>Z6</sup>COO–基、(14)–OCONR<sup>Z7</sup>–基、または(15)–OCOO–基を表わし、

$Z^3$ は、(1)水素原子、(2)C 1～15アルキル基、(3)C 2～15アルケニル基、(4)C 2～15アルキニル基、(5)環Z、または(6)C 1～10アルコキシ基、C 1～10アルキルチオ基、C 1～10アルキル–NR<sup>Z8</sup>–基、または環Zで

- 20 置換されたC 1～10アルキル基を表わし、

環Zは、(1)一部または全部が飽和されていてもよいC 3～15の単環、二環または三環式炭素環アリール、または(2)酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わ

- 25 し、

$R^{Z1}$ 、 $R^{Z2}$ 、 $R^{Z3}$ 、 $R^{Z4}$ 、 $R^{Z5}$ 、 $R^{Z6}$ 、 $R^{Z7}$ 、および $R^{Z8}$ は、それぞれ独

立して、水素原子またはC 1～1 5アルキル基を表わし、

R<sup>z1</sup>とZ<sup>3</sup>基は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、5～7員の単環飽和ヘテロ環を表わしてもよく、上記ヘテロ環はさらに酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1個のヘテロ原子を含んでもよく、

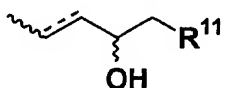
- 5 環Z、およびR<sup>z1</sup>とZ<sup>3</sup>が結合している窒素原子と一緒にあって表わされる単環飽和ヘテロ環は、下記(1)～(4)から選択される、1～3個の基で置換されてもよく；

(1)C 1～1 5アルキル基、(2)C 2～1 5アルケニル基、(3)C 2～1 5アルキニル基、(4)C 1～1 0アルコキシ基、C 1～1 0アルキルチオ基、またはC

- 10 1～1 0アルキル-NR<sup>z9</sup>-基で置換されたC 1～1 0アルキル基；

R<sup>z9</sup>は水素原子、またはC 1～1 0アルキル基を表わし、

Eは、E<sup>1</sup>またはE<sup>2</sup>を表わし、

E<sup>1</sup>は  を表わし、

R<sup>11</sup>は、(1)C 1～1 0アルキル基、(2)C 1～1 0アルキルチオ基、(3)C 3～

- 15 8シクロアルキル基で置換されたC 1～1 0アルキル基、(4)環2で置換されたC 1～1 0アルキル基、または(5)-W<sup>1</sup>-W<sup>2</sup>-環2で置換されたC 1～1 0アルキル基を表わし、

W<sup>1</sup>は、(1)-O-基、(2)-S-基、(3)-SO-基、(4)-SO<sub>2</sub>-基、(5)-N

R<sup>11-1</sup>-基、(6)カルボニル基、(7)-NR<sup>11-1</sup>SO<sub>2</sub>-基、(8)カルボニルアミ

- 20 ノ基、または(9)アミノカルボニル基を表わし、

R<sup>11-1</sup>は、(1)水素原子、(2)C 1～1 0アルキル基、または(3)C 2～1 0アシル基を表わし、

W<sup>2</sup>は、(1)単結合、または(2)C 1～4アルキル基、ハロゲン原子、または水酸基で置換されていてもよいC 1～8アルキル基を表わし、

- 25 E<sup>2</sup>は、(1)U<sup>1</sup>-U<sup>2</sup>-U<sup>3</sup>基、または(2)環4基を表わし、

$U^1$ は、(1)C 1～4アルキレン基、(2)C 2～4アルケニレン基、(3)C 2～4アルキニレン基、(4)環3-基、(5)C 1～4アルキレン基-環3-基、(6)C 2～4アルケニレン基-環3-基、または(7)C 2～4アルキニレン基-環3-基を表わし、

- 5  $U^2$ は、(1)単結合、(2)-CH<sub>2</sub>-基、(3)-CHOH-基、(4)-O-基、(5)-S-基、(6)-SO-基、(7)-SO<sub>2</sub>-基、(8)-NR<sup>12</sup>-基、(9)カルボニル基、(10)-NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>-基、(11)カルボニルアミノ基、または(12)アミノカルボニル基を表わし、

- 10  $R^{12}$ は、(1)水素原子、(2)C 1～10アルキル基、または(3)C 2～10アシル基を表わし、

- $U^3$ は、(1)C 1～10アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基、およびNR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>基から選ばれる1～3個の置換基で置換されているC 1～8アルキル基、(2)C 1～10アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基、および-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>基から選  
15 ばれる1～3個の置換基で置換されているC 2～8アルケニル基、(3)C 1～10アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基、および-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>基から選ばれる1～3個の置換基で置換されているC 2～8アルキニル基、(4)環4基で置換されているC 1～8アルキル基、または(5)環4基を表わし、

- 20  $R^{13}$ および $R^{14}$ は、それぞれ独立して、(1)水素原子、または(2)C 1～10アルキル基を表わし、

環1、環2、環3、または環4は、1～5個のRで置換されていてもよく、

- Rは、(1)C 1～10アルキル基、(2)C 2～10アルケニル基、(3)C 2～10アルキニル基、(4)C 1～10アルコキシ基、(5)C 1～10アルキルチオ基、  
25 (6)ハロゲン原子、(7)水酸基、(8)ニトロ基、(9)-NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>基、(10)C 1～10アルコキシ基で置換されたC 1～10アルキル基、(11)1～3個のハロゲン

- 原子で置換されたC 1～10アルキル基、(12)1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～10アルコキシ基で置換されたC 1～10アルキル基、(13)–N R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>基で置換されたC 1～10アルキル基、(14)環5基、(15)–O–環5基、(16)環5基で置換されたC 1～10アルキル基、(17)環5基で置換された
- 5 C 2～10アルケニル基、(18)環5基で置換されたC 2～10アルキニル基、(19)環5基で置換されたC 1～10アルコキシ基、(20)–O–環5基で置換されたC 1～10アルキル基、(21)COOR<sup>17</sup>基、(22)1～4個のハロゲン原子で置換されたC 1～10アルコキシ基、(23)ホルミル基、(24)ヒドロキシ基で置換されたC 1～10アルキル基、または(25)C 2～10アシル基を表わし、
- 10 R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、およびR<sup>17</sup>は、それぞれ独立して、(1)水素原子、または(2)C 1～10アルキル基を表わし、
- 環5は、下記(1)～(9)から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく；
- (1)C 1～10アルキル基、(2)C 2～10アルケニル基、(3)C 2～10アルキニル基、(4)C 1～10アルコキシ基、(5)C 1～10アルコキシ基で置換されたC 1～10アルキル基、(6)ハロゲン原子、(7)水酸基、(8)1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～10アルキル基、(9)1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～10アルコキシ基で置換されたC 1～10アルキル基；
- 環1、環2、環3、環4、および環5は、各々独立して
- 20 (1)一部または全部が飽和されていてもよいC 3～15の単環、二環または三環式炭素環アリール、または(2)1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わす。
- 25 ただし、
- 1) EがE<sup>2</sup>を表わし、E<sup>2</sup>がU<sup>1</sup>—U<sup>2</sup>—U<sup>3</sup>基を表わし、かつU<sup>1</sup>がC 2アル

キレン基またはC 2アルケニレン基を表わすとき、 $U^2$ は $-CHOH-$ 基を表わさず、

2)  $U^3$ が少なくともひとつの水酸基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わすとき、 $U^1-U^2$ はC 2アルキレン基またはC 2アルケニレン基を表

5 わさず、

3) Aが $A^1$ を表わし、かつDが $D^1$ を表わすとき、Eは $E^1$ を表わさず、

4) Tが酸素原子を表わし、Xが $-CH_2-$ 基を表わし、Dが $D^1$ を表わし、 $D^1$ が $COOH$ 基を表わし、Aが $A^1$ を表わし、 $A^1$ が直鎖のC 2～8アルキレン基を表わし、Eが $E^2$ を表わし、 $E^2$ が $U^1-U^2-U^3$ を表わし、 $U^1$ がC 1

10 ～4アルキレン基を表わし、かつ $U^3$ がC 1～8アルキル基を表わすとき、 $U^2$ は単結合、 $-CH_2-$ 基、 $-NR^{1,2}-$ 基、またはカルボニル基を表わさず、

5) Tが酸素原子を表わし、Xが $-CH_2-$ 基を表わし、Dが $D^1$ を表わし、 $D^1$ が $COOH$ 基を表わし、Aが $A^2$ を表わし、 $G^1$ がC 1～4アルキレン基を表わし、 $G^2$ が $-O-$ 基または $-NR^1-$ 基を表わし、 $G^3$ が単結合またはC 1

15 ～4アルキレン基を表わし、Eが $E^2$ を表わし、 $E^2$ が $U^1-U^2-U^3$ を表わし、 $U^1$ がC 1～4アルキレン基を表わし、かつ $U^3$ がC 1～8アルキル基を表わすとき、 $U^2$ は単結合、 $-CH_2-$ 基、 $-NR^{1,2}-$ 基、またはカルボニル基を表わさず、

6) Tが酸素原子を表わし、Xが $-CH_2-$ 基を表わし、Dが $D^1$ を表わし、

20 Eが $E^2$ を表わし、 $E^2$ が $U^1-U^2-U^3$ を表わし、 $U^1$ がC 2アルキレン基またはC 2アルケニレン基を表わし、かつ $U^2$ が $-CO-$ 基を表わすとき、Aが $A^1$ を表わさず、

7) 4-[(2-{(2R)-2-[(1E, 3S)-3-ヒドロキシオクト-1-エニル]-5-オキソ-ピロリジン-1-イル}エチル)チオ]

25 ブタン酸および4-{2-[(R)-2-((E)-3-ヒドロキシオクト-1-エニル)-5-オキソ-ピロリジン-1-イル]-エチル}-安息

香酸を除く。)

で示される 8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物、

(2) それらの製造方法、および

- 5 (3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

本明細書中、C 1～4 アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 1～8 アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体である。

- 10

本明細書中、C 1～10 アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 1～15 アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル基およびそれらの異性体である。

- 15

本明細書中、C 2～8 アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル基およびそれらの異性体である。

- 20

本明細書中、C 2～10 アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 2～15 アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタ

- 25

デセニル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 2～8 アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル基およびそれらの異性体である。

- 5     本明細書中、C 2～10 アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル基およびそれらの異性体である。

- 本明細書中、C 2～15 アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペンタ  
10    デシニル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、直鎖のC 1～4 アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレンおよびテトラメチレン基である。

- 本明細書中、直鎖のC 2～8 アルキレン基とは、エチレン、トリメチレン、  
15    テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレンおよびオクタメチレン基である。

本明細書中、C 1～4 アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびそれらの異性体である。

- 本明細書中、C 1～15 アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメ  
20    チレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン、デカメチレン、ウンデカメチレン、ドデカメチレン、トリデカメチレン、テトラデカメチレン、ペンタデカメチレン基およびそれらの異性体である。

- 本明細書中、直鎖のC 2～4 アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニ  
25    レンおよびブテニレン基である。

本明細書中、直鎖のC 2～8 アルケニレン基とは、基中に1個または2個

の二重結合を有している、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン、ペンテニレン、ペンタジエニレン、ヘキセニレン、ヘキサジエニレン、ヘプテニレン、ヘプタジエニレン、オクテニレンおよびオクタジエニレン基である。

- 5     本明細書中、C 2～4 アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 2～15 アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、オクテニレン、ノネニレン、デセニレン、ウンデセニレン、ドデセニレン、トリデセニレン、

- 10    テトラデセニレン、ペンタデセニレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、直鎖のC 2～4 アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレンおよびブチニレン基である。

本明細書中、直鎖のC 2～8 アルキニレン基とは、基中に1個または2個の三重結合を有している、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ブタジイニレン、ペンチニレン、ペンタジイニレン、ヘキシニレン、ヘキサジイニレン、ヘプチニレン、ヘプタジイニレン、オクチニレンおよびオクタジイニレン基である。

本明細書中、C 2～4 アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン基およびそれらの異性体である。

- 20    本明細書中、C 2～15 アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン、ヘプチニレン、オクチニレン、ノニニレン、デシニレン、ウンデシニレン、ドデシニレン、トリデシニレン、テトラデシニレン、ペンタデシニレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 1～10 アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ基およびそれらの異性体である。

- 25    キシ、プトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 1 ～ 1 0 アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオ基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 3 ～ 8 シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基である。

本明細書中、C 2 ～ 1 0 アシル基とは、エタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル基およびそれらの異性体である。

10 本明細書中、ビフェニル基とは、2-フェニルフェニル基、3-フェニルフェニル基、および4-フェニルフェニル基である。

一般式 (I) 中、ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子を意味する。

本明細書中、 $-CO-(NH-アミノ酸残基-CO)_m-OH$ 基、および  
 15  $O-(CO-アミノ酸残基-NH)_m-H$ 基中のアミノ酸とは、天然のアミノ酸または異常アミノ酸を意味し、例えば、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、システイン、メチオニン、プロリン、アスパラギン、グルタミン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン、ヒスチジン、  
 20  $\beta$ -アラニン、シスタチオニン、シスチン、ホモセリン、イソロイシン、ランチオニン、ノルロイシン、ノルバリン、オルニチン、サルコシン、チロニン等が含まれる。

また、 $-CO-(NH-アミノ酸残基-CO)_m-OH$ 基、および $O-(CO-アミノ酸残基-NH)_m-H$ 基には、アミノ基が保護基によって保護されたものも含まれる。  
 25

本明細書中、環 1、環 2、環 3、環 4、環 5、または環 Z によって表わさ

- れる一部または全部が飽和されていてもよいC 3～15の単環、二環、または三環式炭素環アリアルとしては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリ
- 5   ドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、イン
- 10   デン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロ
- ヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、スピロ [4. 4] ノナン、スピロ [4. 5] デカン、スピロ [5. 5] ウンデカン、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビシクロ [2. 2. 1]
- 15   ヘプター2-エン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプター2-エン、ビシクロ [2. 2. 2] オクタン、ビシクロ [2. 2. 2] オクター2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン等が挙げられる。

- 本明細書中、環1、環2、環3、環4、環5、または環Zによって表わされる1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫
- 20   黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリアルのうち、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式ヘテ
- 25   ロ環アリアルとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピ

- ン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、  
 チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、  
 フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、  
 オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、  
 5 チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン  
 ン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチア  
 ナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、  
 フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シン  
 ノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ク  
 10 ロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、  
 ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピ  
 ン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾト  
 リアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジ  
 ベンゾフラン、キサントエン、ジベンゾチオフエン、フェノチアジン、フェノ  
 15 キサジン、フェノキサチン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナン  
 トロリン、ペリミジン環等が挙げられる。

- また、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個  
 の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された3  
 ～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリアルとしては、アジリジン、  
 20 アゼチジン、アゾカン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリ  
 ジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピ  
 ラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペ  
 リジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロ  
 ピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピ  
 25 リダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼ  
 ピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、

テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、  
ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラ  
ン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、  
チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒ  
5 ドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒド  
ロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオ  
キサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロ  
イソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒ  
ドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロ  
10 イソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフ  
ラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキ  
サジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒド  
ロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、  
テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジア  
15 ゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジ  
ヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、  
ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラ  
ヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パー  
ヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、  
20 パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、  
インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフ  
ラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロ  
ベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオ  
フエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒ  
25 ドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロ  
キノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロ

- イソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。
- 20 本明細書中、一部または全部が飽和されていてもよいC 3～10の単環、または二環式炭素環アリアルとしては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタ
- 25 ジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、イン

ダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、スピロ [4. 4] ノナン、スピロ [4. 5] デカン、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプター 2-エン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプター 2-エン、  
 5 ビシクロ [2. 2. 2] オクタン、ビシクロ [2. 2. 2] オクター 2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン等が挙げられる。

本明細書中、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～10員の単環、または二環式ヘテロ環アリアルのうち、  
 10 1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、3～10員の単環、または二環式ヘテロ環アリアルとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、  
 15 チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチア  
 20 ナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール等が挙げられる。

25 また、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和された

3～10員の単環、または二環式ヘテロ環アリアルとしては、アジリジン、アゼチジン、アゾカン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パー

ヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、  
パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、  
インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフ  
ラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロ  
5 ベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオ  
フェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒ  
ドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロ  
キノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロ  
イソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロ  
10 フタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒド  
ロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パー  
ヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パー  
ヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒ  
ドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒド  
15 ロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パ  
ーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベン  
ゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾー  
ル、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、  
ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙  
20 げられる。

本明細書中、一部または全部が飽和されていてもよいC 3～7の単環式炭  
素環アリアルとしては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、  
シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シク  
ロヘプテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエ  
25 ン、ベンゼン等が挙げられる。

本明細書中、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1

～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～7員の単環式ヘテロ環アリールのうち、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、3～7員の単環式ヘテロ環アリールとしては、ピロ  
5 ール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソ  
オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジ  
10 ザール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン等が挙げられる。

また、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和された3～7員の単環式ヘテロ環アリールとしては、アジリジン、アゼチジン、ア  
15 ゾカン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラ  
ゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テ  
トラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テ  
20 ラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒ  
ドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジ  
アゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロ  
オキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、  
25 チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピ  
ラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、

パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オ  
 キサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾー  
 ル（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール  
 （チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール  
 5 （イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒド  
 ロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、  
 ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、  
 テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサ  
 ゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒド  
 10 ロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾー  
 ル、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、  
 テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、  
 ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジ  
 ヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジア  
 15 ゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオ  
 キサン、ジチオラン、ジチアン環等が挙げられる。

本明細書中、C 5 または 6 の単環式炭素環アリールとしては、シクロペン  
 タン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、ベンゼン等が挙  
 げられる。

20 本明細書中、1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1  
 ～2 個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和  
 されていてもよい 5 または 6 員の単環式ヘテロ環アリールのうち、1～4 個  
 の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子から選  
 択されるヘテロ原子を含む、5 または 6 員の単環式ヘテロ環アリールとして  
 25 は、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、  
 ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、ピラン、チオフェ



パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール (オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール (イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール (チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール (イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール (オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール (チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン環等が挙げられる。

本明細書中、C 5 または 6 の単環式炭素環アリアルとしては、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、ベンゼン等が挙げられる。

本明細書中、1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および/または 1～2 個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい 5 または 6 員の単環式ヘテロ環アリアルのうち、1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および/または 1～2 個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、5 または 6 員の単環式ヘテロ環アリアルとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、ピラン、チオフェ

ン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン等が挙げられる。

- また、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和された5または6員の単環式ヘテロ環アリールとしては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン等が挙げられる。

- 本明細書中、少なくとも一つの窒素原子を含み、さらに1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含んでいてもよい、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールのうち、少なくとも一つの窒素原子を含み、さらに1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含んでいてもよい、3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、インドール、イソインドール、インダゾール、プリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェノチアジン、フェノキサジン、ペリミジン等が挙げられる。

- また、少なくとも一つの窒素原子を含み、さらに1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含んでいてもよい、一部または全部が飽和された3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールとしては、アジリジン、アゼチジン、アゾカン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリ

- ジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、  
 ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジ  
 ヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒ  
 ドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジア  
 5 ゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサ  
 ザール、テトラヒドロオキサザール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキ  
 サザール、テトラヒドロイソオキサザール（イソオキサゾリジン）、ジヒド  
 ロチアザール、テトラヒドロチアザール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチ  
 アザール、テトラヒドロイソチアザール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフ  
 10 ラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアザール、テトラヒドロ  
 オキサジアザール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒ  
 ドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、  
 ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピ  
 ン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒド  
 15 ロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアザール、テトラヒドロチアジアゾー  
 ル（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒ  
 ドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テト  
 ラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テ  
 トラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオ  
 20 モルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダザール、パーヒ  
 ドロインダザール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロ  
 キノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロ  
 イソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロ  
 フタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒド  
 25 ロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パー  
 ヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パー

ヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒ  
ドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピ  
ラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサ  
ゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒド  
5 ロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾア  
ゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラ  
ヒドロベンゾジアゼピン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベン  
ゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パー  
ヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パー  
10 ヒドロアクリジン等が挙げられる。





本明細書中、少なくとも一つの窒素原子を含み、さらに1～2個の酸素原  
子および／または1～2個の硫黄原子を含んでいてもよい、一部または全部  
が飽和されていてもよい5～7員の単環式ヘテロ環アリアルのうち、少なく  
とも一つの窒素原子を含み、さらに1～2個の酸素原子および／または1～  
15 2個の硫黄原子を含んでいてもよい、5～7員の単環式ヘテロ環アリアルと  
しては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾ  
ール等が挙げられる。

また、少なくとも一つの窒素原子を含み、さらに1～2個の酸素原子およ  
び／または1～2個の硫黄原子を含んでいてもよい、一部または全部が飽和  
20 された5～7員の単環式ヘテロ環アリアルとしては、ピロリン、ピロリジン、  
イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾ  
リン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テ  
トラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジ  
ン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒド  
25 ロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロ  
ピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピ

ン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、  
 ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジ  
 ヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリ  
 ジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、  
 5 ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、  
 ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テ  
 トラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、  
 テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジ  
 アジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオ  
 10キサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、  
 パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチア  
 ジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジ  
 ン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピ  
 ン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼ  
 15ピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリ  
 ン、チオモルホリン等が挙げられる。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。  
 例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキ  
 ルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基には直鎖のもの  
 20 および分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異  
 性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、  
 S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する  
 光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極  
 性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、  
 25 ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように

記号  は紙面の向こう側（すなわち  $\alpha$ -配置）に結合していることを表わし、 は紙面の手前側（すなわち  $\beta$ -配置）に結合していることを表わし、 は  $\alpha$ -配置、 $\beta$ -配置またはそれらの混合物であることを表わし、 は、 $\alpha$ -配置と  $\beta$ -配置の混合物であることを表わす。

- 5 一般式（I）で示される化合物は、公知の方法で薬理学的に許容される塩に変換される。

薬理学的に許容される塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アミン塩、酸付加塩等が挙げられる。

- 塩は、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノ
- 10
- 15 メタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

- 酸付加塩は水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、
- 20
- メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

一般式（I）で示される化合物およびそれらの塩は、溶媒和物に変換することもできる。

- 25 溶媒和物是非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系の溶媒（例えば、エタノール等）のような溶

媒和物が挙げられる。

一般式 (I) で示される本発明化合物は、 $\alpha$ -、 $\beta$ -あるいは $\gamma$ -シクロデキストリン、あるいはこれらの混合物を用いて、特公昭 50-3362 号、同 52-31404 号または同 61-52146 号明細書記載の方法を用いることによりシクロ  
5 デキストリン包接化合物に変換することができる。シクロデキストリン包接化合物に変換することにより、安定性が増大し、また水溶性が大きくなるため、薬剤として使用する際好都合である。

一般式 (I) 中、A として好ましくは  $A^1$  または  $A^2$  であり、特に好ましくは  $A^2$  である。

10 環 1 として好ましくは、一部または全部が飽和されていてもよい  $C_3 \sim 10$  の単環、または二環式炭素環アリール、もしくは 1~4 個の窒素原子、1~2 個の酸素原子および/または 1~2 個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい 3~10 員の単環、または二環式ヘテロ環アリールであり、特に好ましくは、一部または全部が飽  
15 和されていてもよい  $C_3 \sim 7$  の単環式炭素環アリール、もしくは 1~4 個の窒素原子、1~2 個の酸素原子および/または 1~2 個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい 3~7 員の単環式ヘテロ環アリールである。

最も好ましい環 1 は  $C_5$  または 6 の単環式炭素環アリール、または 1~4  
20 個の窒素原子、1~2 個の酸素原子および/または 1~2 個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい 5 または 6 員の単環式ヘテロ環アリールであり、中でもフラン、チオフェン、オキサゾール、チアゾール、またはベンゼンが好ましい。

一般式 (I) 中、D として好ましくは  $D^1$  または  $D^2$  であり、特に好ましく  
25 は  $D^1$  である。

$D^1$  として好ましくは  $-COOH$  基、または  $-COOR^2$  である。

$D^2$ として好ましくは $-COO-Z^1-Z^2-Z^3$ である。

$Z^1$ として好ましくは、 $C1\sim15$ アルキレン基であり、特に好ましくは $C1\sim8$ アルキレン基であり、さらに好ましくは、 $C1\sim4$ アルキレン基である。

- 5  $Z^2$ として好ましくは、 $-CO-$ 基、 $-OCO-$ 基、 $-COO-$ 基、 $-CONRZ^1$ 基、 $-OCONRZ^7$ 基、 $-OCOO-$ 基であり、特に好ましくは $-OCO-$ 基、 $-OCONRZ^7$ 基、 $-OCOO-$ 基である。

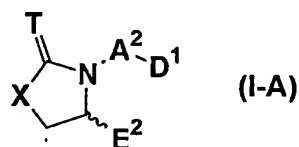
- $Z^3$ として好ましくは、 $C1\sim15$ アルキル基、または $C1\sim10$ アルコキシ基、 $C1\sim10$ アルキルチオ基、 $C1\sim10$ アルキル $-NRZ^8$ 基または  
10 環 $Z$ で置換された $C1\sim10$ アルキル基であり、特に好ましくは $C4\sim12$ アルキル基である。

一般式 (I) 中、 $T$ として好ましくは、酸素原子、または硫黄原子であり、特に好ましくは酸素原子である。

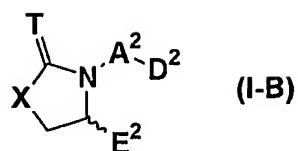
- 一般式 (I) 中、 $X$ として好ましくは $-CH_2-$ 基、 $-O-$ 基、または $-S-$   
15 基であり、特に好ましくは $-CH_2-$ 基である。

一般式 (I) 中、 $E$ として好ましくは $E^2$ である。

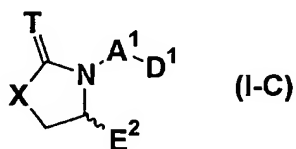
一般式 (I) で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、  
一般式 (I-A)



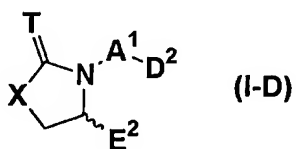
- 20 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-B)



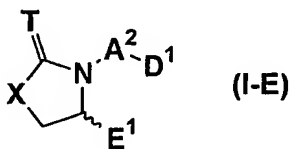
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-C)



5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-D)

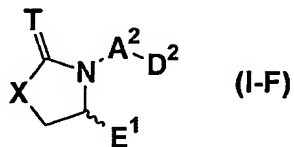


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-E)



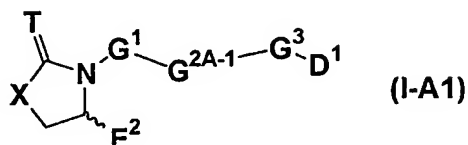
10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-F)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が挙げられる。

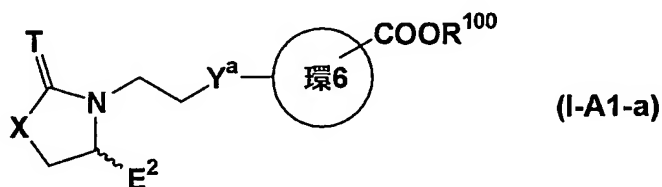
一般式 (I-A) で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式 (I-A1)



5

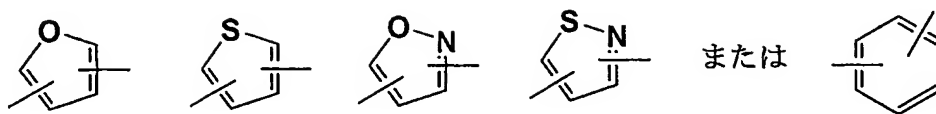
(式中、 $G^{2A-1}$  は  $-Y^a-$  環 1-基を表わし、 $Y^a$  は  $-S-$  基、 $-SO_2-$  基、 $-O-$  基、または  $-NR_1-$  基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が挙げられる。

一般式 (I-A) で示される化合物のうち、特に好ましい化合物としては、  
10 一般式 (I-A1-a)



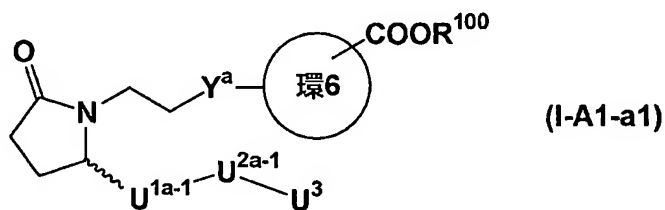
(式中、環 6 は C 5 または 6 の単環式炭素環アリール、または 1 ~ 4 個の窒素原子、1 ~ 2 個の酸素原子および / または 1 ~ 2 個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい 5 または 6  
15 員の単環式ヘテロ環アリールを表わし、 $R^{100}$  は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が挙げられる。

環 6 として、特に好ましくはフラン、チオフェン、オキサゾール、チアゾール、またはベンゼンが挙げられる。具体的には、



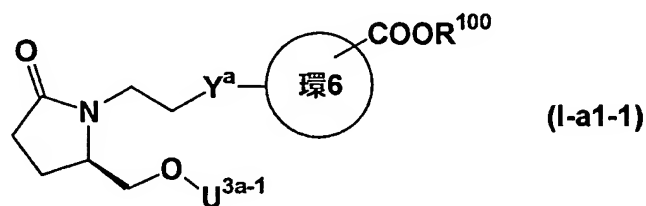
で示される基であり、結合部位は同一炭素でなければどこでもよい。

一般式 (I-A) で示される化合物のうち、最も好ましくは、一般式 (I-A1-a1)



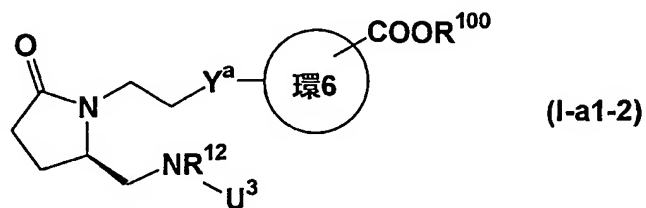
5

(式中、 $U^{1a-1}$ はC 1～4のアルキル基、C 2～4のアルケニル基、C 2～4のアルキニル基を表わし、 $U^{2a-1}$ は-O-基、-S-基、-SO-基、-SO<sub>2</sub>-基、-NR<sup>12</sup>-基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物であり、中でも、一般式 (I-a1-1)



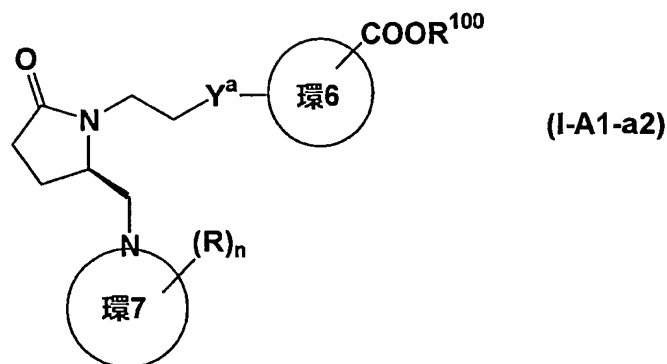
10

(式中、 $U^{3a-1}$ はC 1～8のアルキル基、または環4基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、および、一般式 (I-a1-2)



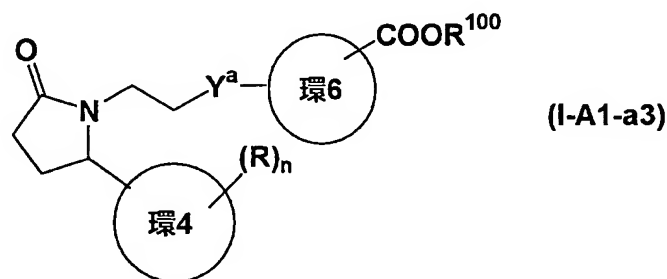
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が好ましい。

また、一般式 (I-A1-a2)

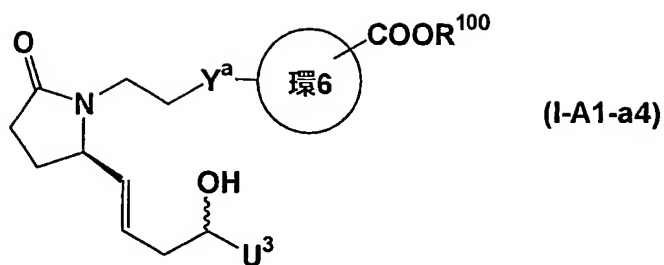


- 5 (式中、環7は少なくとも一つの窒素原子を含み、さらに1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含んでいてもよい、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリアルを表わし、nは1～3の整数を表わす。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

10 一般式 (I-A1-a3)

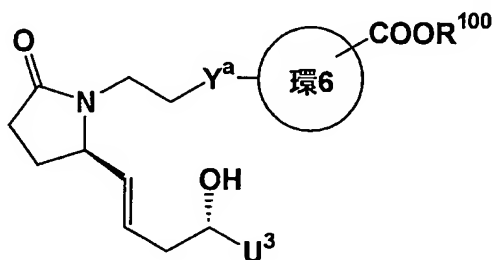


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-A1-a4)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が好ましい。

一般式 (I-A1-a4) で示される化合物のうち、特に好ましいのは

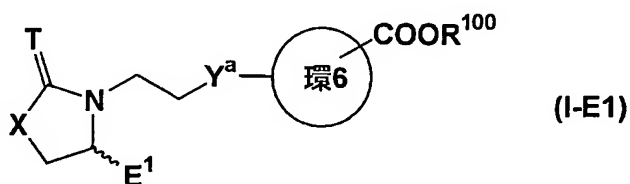


5

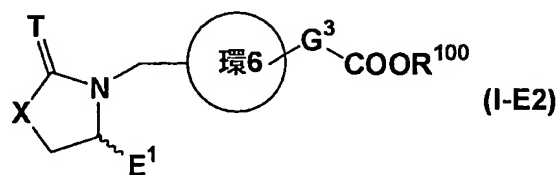
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物である。

環 7 としては、少なくとも一つの窒素原子を含み、さらに 1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含んでいてもよい、一部または全部が飽和されていてもよい 5～7 員の単環式ヘテロ環アリアルが特に好ましい。

一般式 (I-E) で示される化合物のうち好ましい化合物としては、一般式 (I-E1)

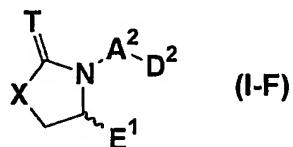


(式中、すべての記号は前記の記載と同じ意味を表わす。) で示される化合物、および、一般式 (I-E2)

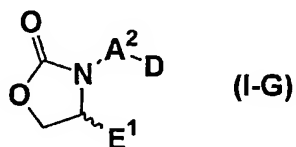


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が挙げられる。

また、一般式 (I-F)

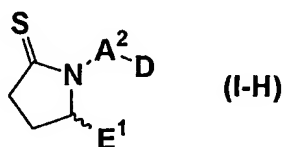


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (I-G)



10

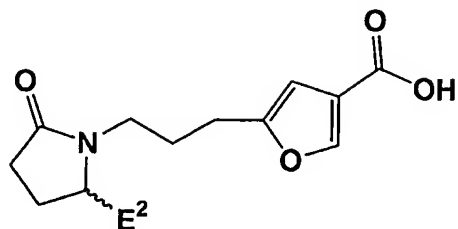
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、および、  
一般式 (I-H)



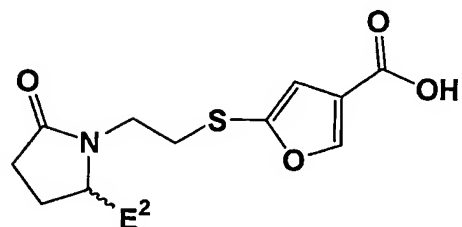
15 (式中、すべての記号は請求項 1 の記載と同じ意味を表わす。) で示される

化合物が好ましい。

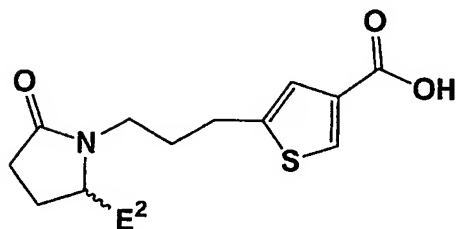
一般式 (I) で示される化合物のうち、特に好ましい化合物としては、  
一般式 (Ia-1)



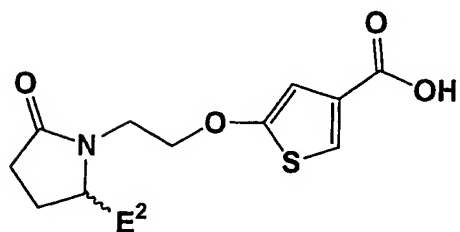
5 一般式 (Ia-2)



一般式 (Ia-3)

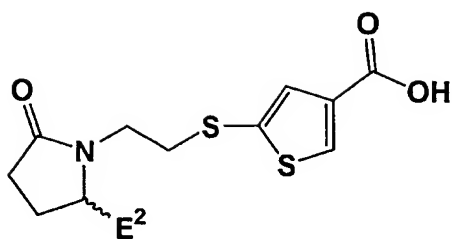


一般式 (Ia-4)

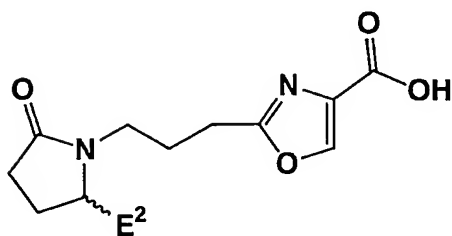


10

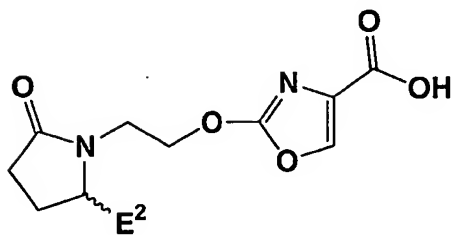
一般式 (Ia-5)



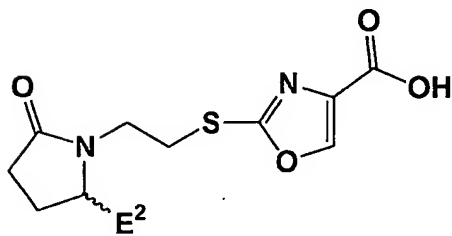
一般式 (Ia-6)



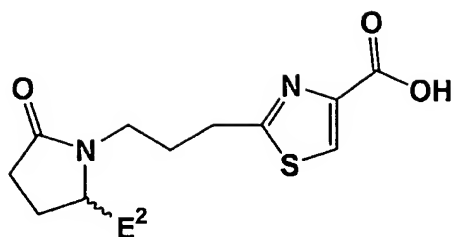
5 一般式 (Ia-7)



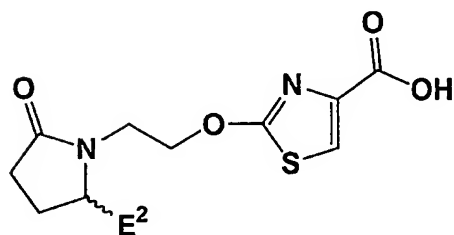
一般式 (Ia-8)



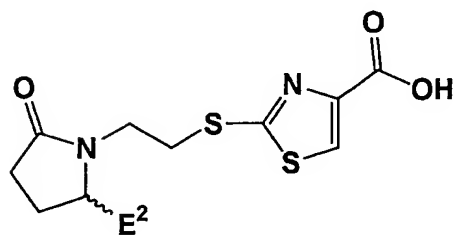
一般式 (Ia-9)



一般式 (Ia-10)

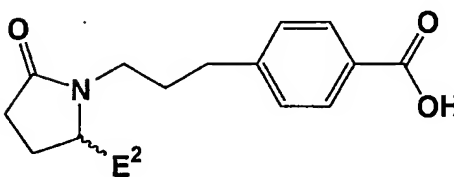


一般式 (Ia-11)

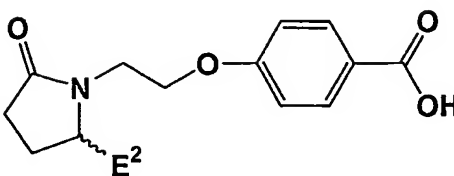


5

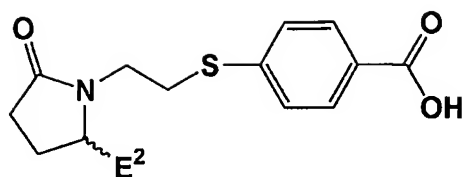
一般式 (Ia-12)



一般式 (Ia-13)

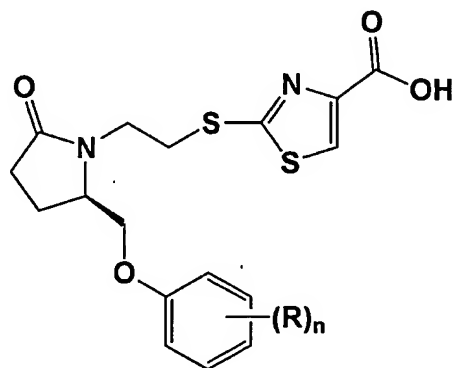


一般式 (Ia-14)

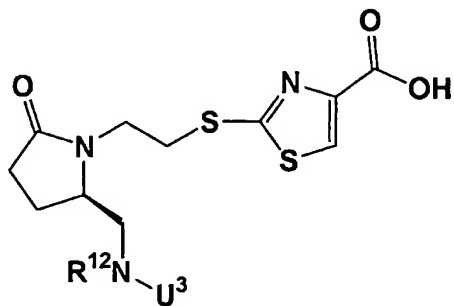


(式中の記号は、前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が挙げられる。

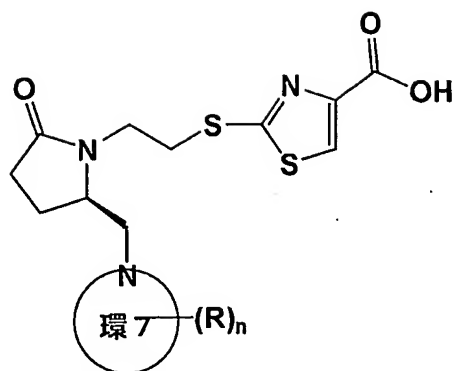
5 最も好ましい化合物は、一般式 (Ia-15)



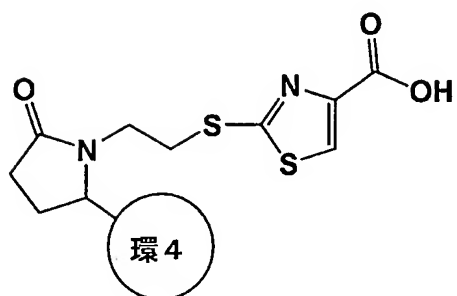
一般式 (Ia-16)



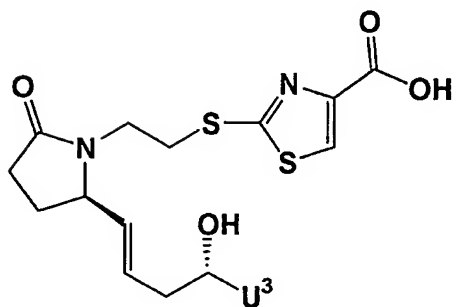
一般式 (Ia-17)



一般式 (Ia-18)



一般式 (Ia-19)

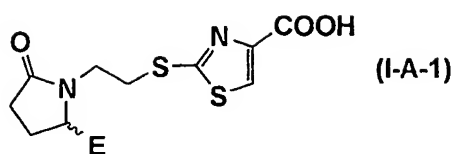


5

(式中の記号は、前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物である。

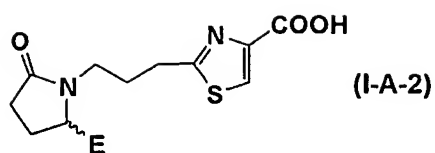
本発明の具体的な化合物としては、以下の表 1 ～表 68 で示される化合物、実施例に記載の化合物およびそれらの薬理的に許容される塩、およびそれらのシクロデキストリン包接化合物が挙げられる。

表 1



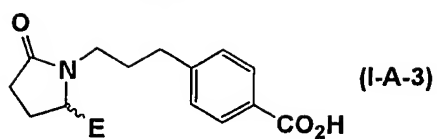
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 2



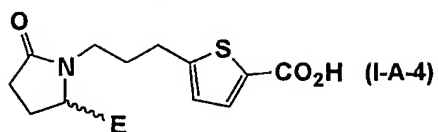
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 3



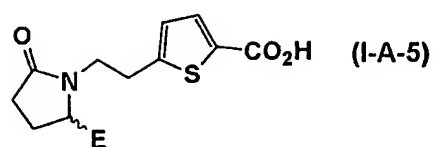
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 4



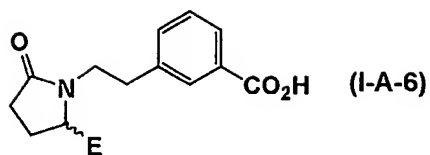
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 5



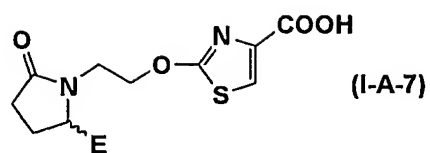
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 6



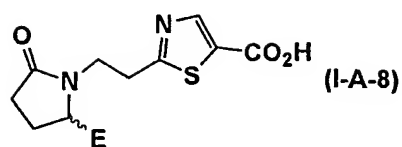
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 7



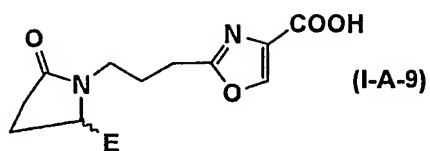
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 8



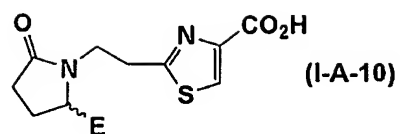
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 9



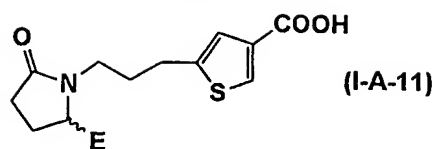
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表10



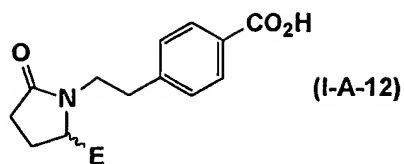
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表11



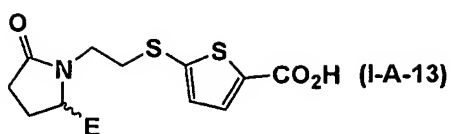
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表12



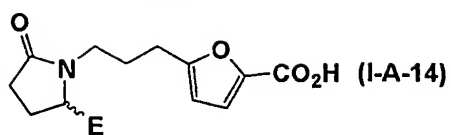
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表13



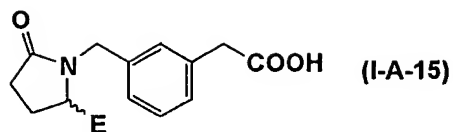
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表14



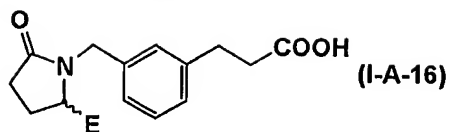
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表15



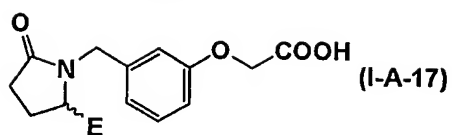
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表16



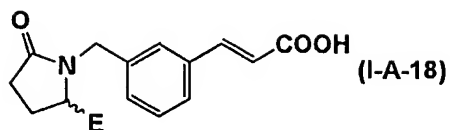
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表17



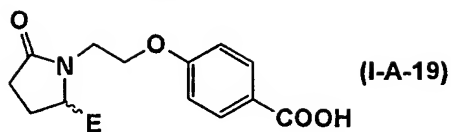
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表18



No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表19



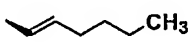
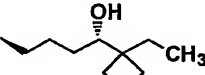
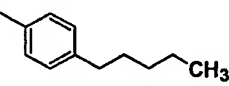
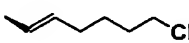
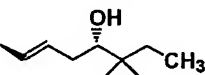
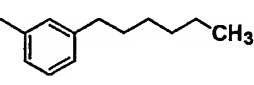
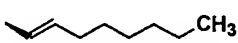
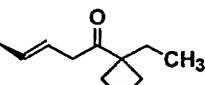
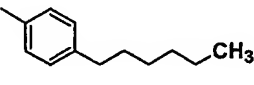

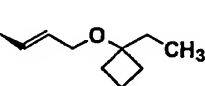
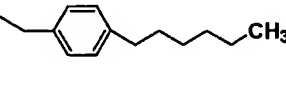
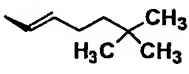
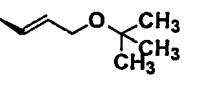
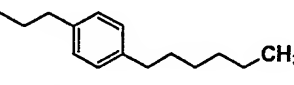
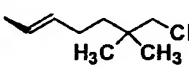
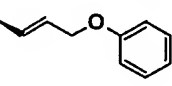
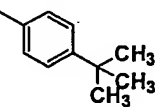
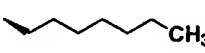

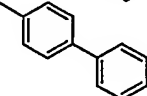
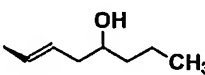
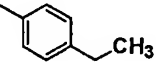
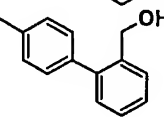
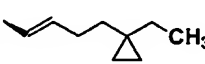
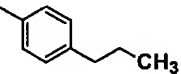
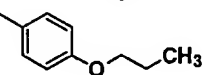
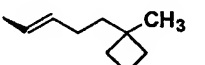
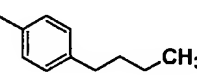
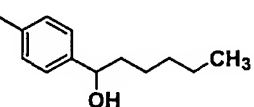
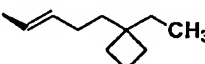
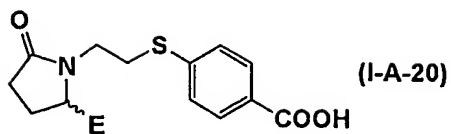
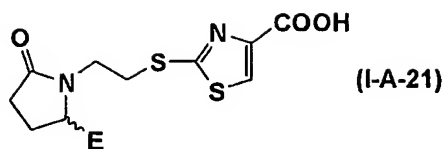
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表20



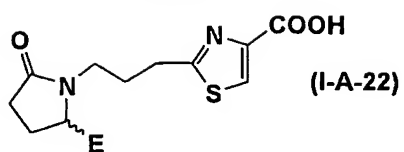
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表21



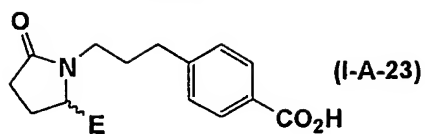
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表22



No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表23



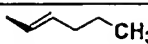
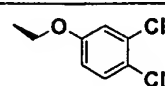
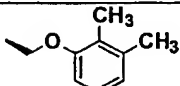
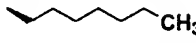
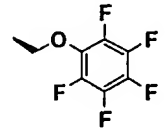
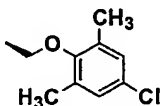

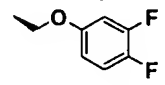
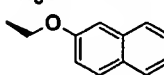
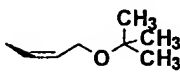
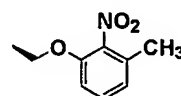
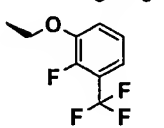
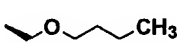
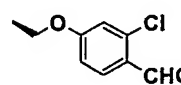
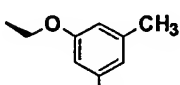
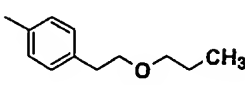
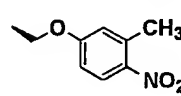
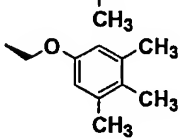
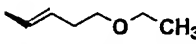
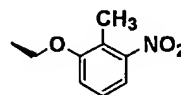
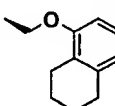
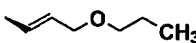
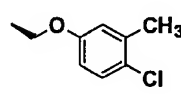
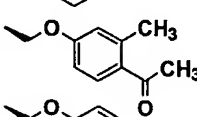
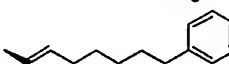
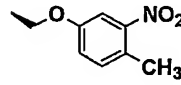
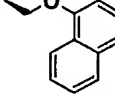
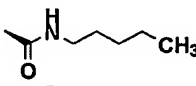
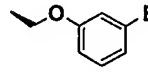
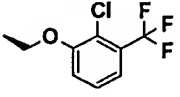
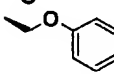
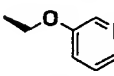
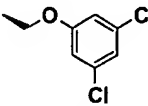
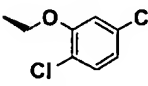
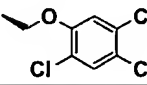
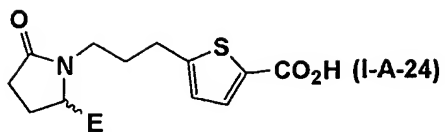
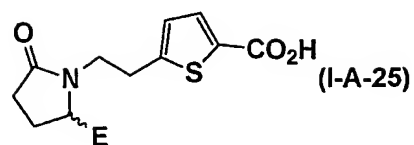
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表24



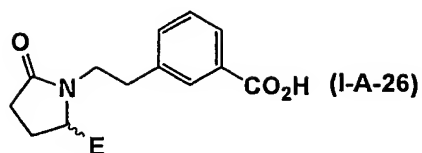
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表25



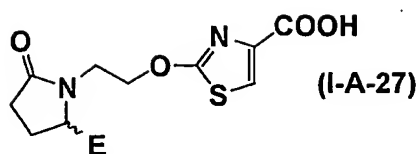
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表26



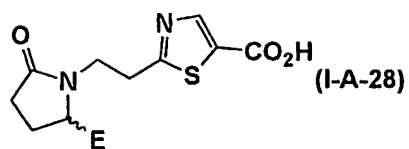
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表27



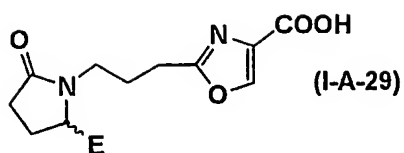
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表28



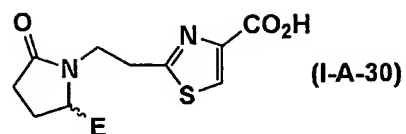
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表29



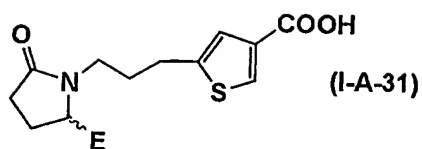
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表30



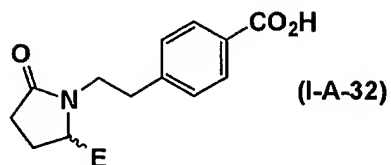
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表31



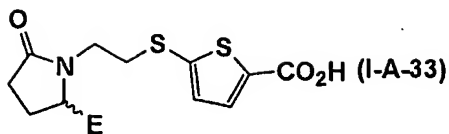
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表32



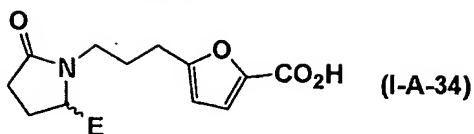
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表33



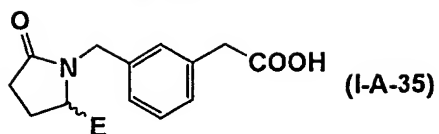
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表34



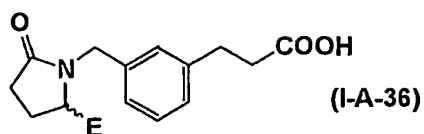
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表35



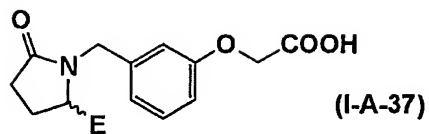
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表36



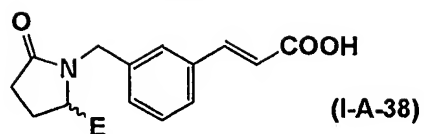
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表37



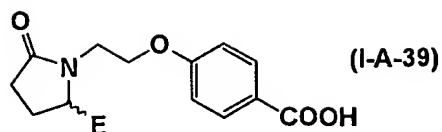
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表38



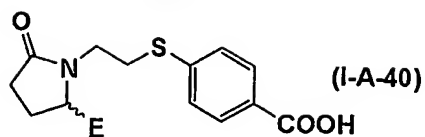
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2					
3		17		27	
4					
5		18		28	
6		19		29	
7		20		30	
8		21		31	
9		22		32	
10		23		33	
11		24		34	
12		25		35	
13					
14					
15					

表39



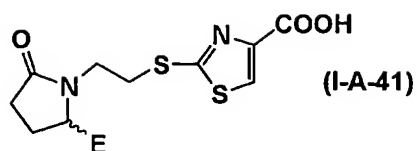
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表40



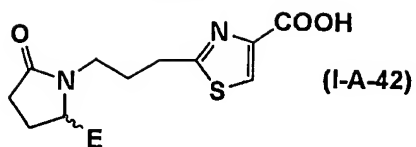
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表41



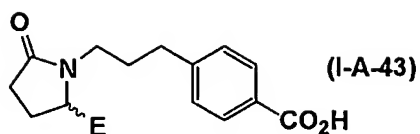
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表42



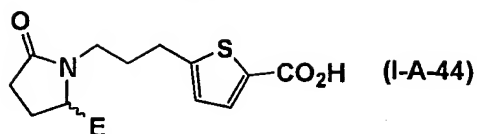
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表43



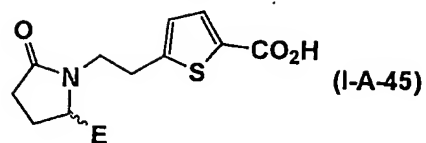
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表44



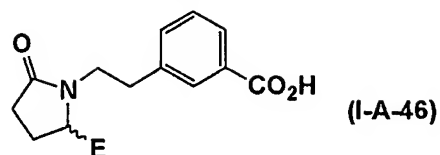
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表45



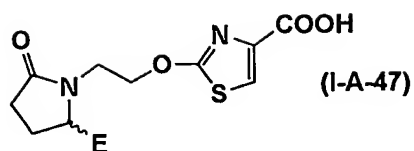
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表46



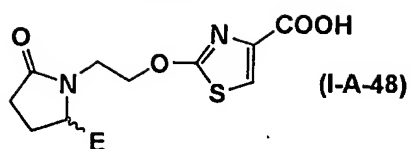
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表47



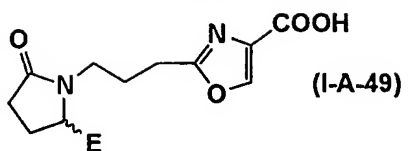
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表48



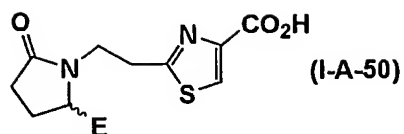
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表49



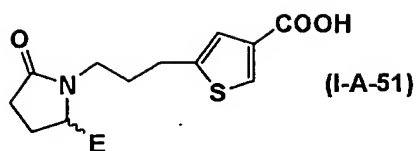
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表50



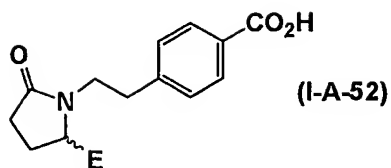
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表51



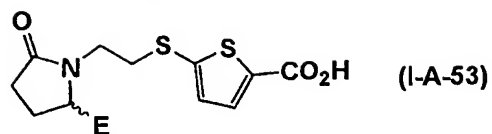
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表52



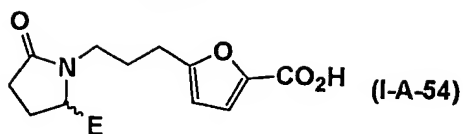
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表53



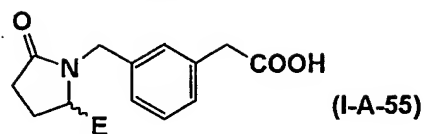
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表54



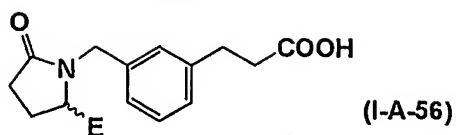
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表55



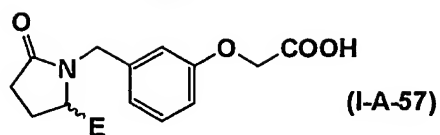
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表56



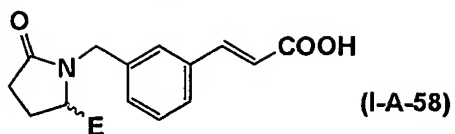
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表57



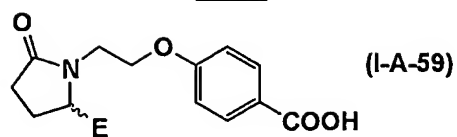
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表58



No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表59



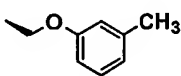
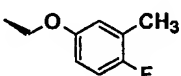
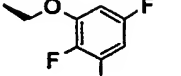
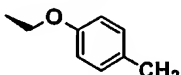
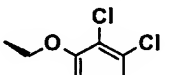
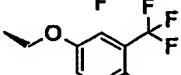
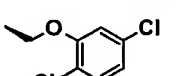
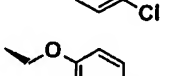
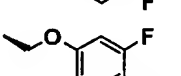
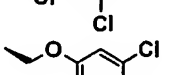
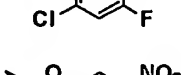
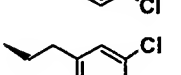
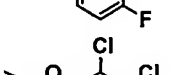
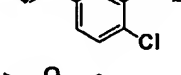
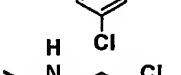
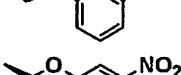
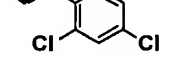
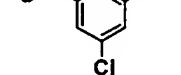
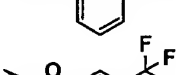
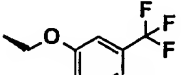
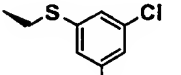
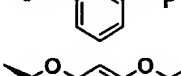
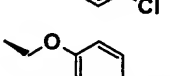
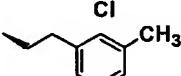
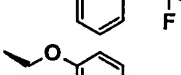
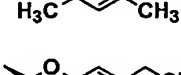
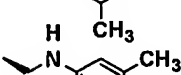
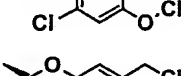
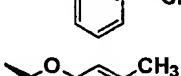
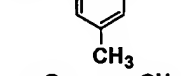
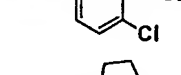
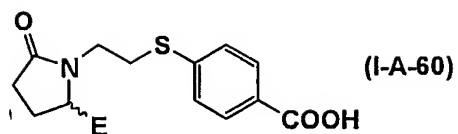
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表60



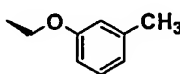
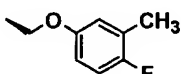
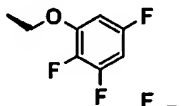
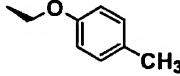
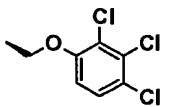
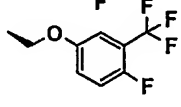
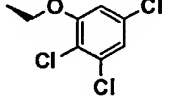
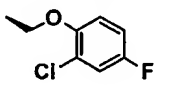
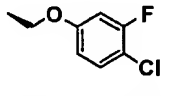
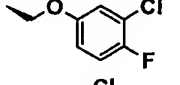
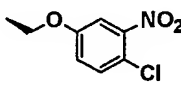
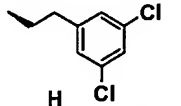
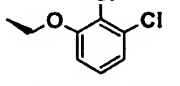
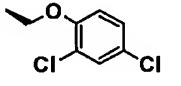
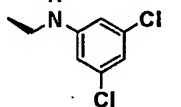
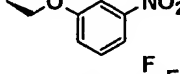
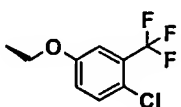
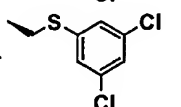
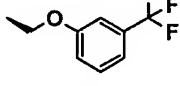
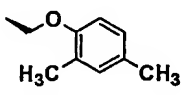
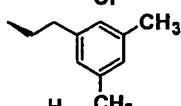
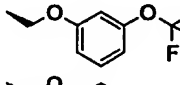
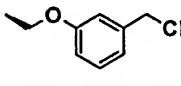
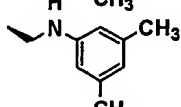
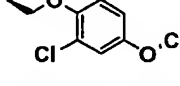
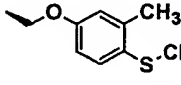
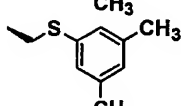
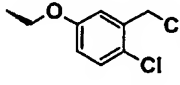
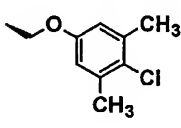
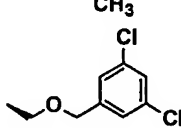
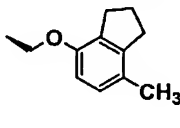
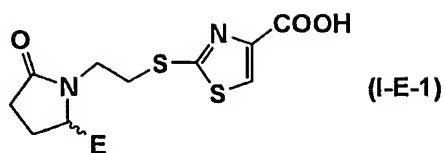
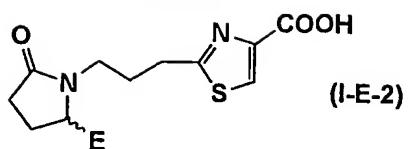
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表61



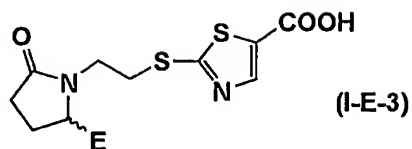
No.	E	No.	E
1		15	
2		16	
3		17	
4		18	
5		19	
6		20	
7		21	
8		22	
9		23	
10		24	
11		25	
12		26	
13			
14			

表62



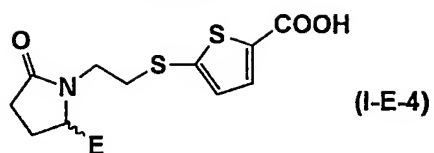
No.	E	No.	E
1		15	
2		16	
3		17	
4		18	
5		19	
6		20	
7		21	
8		22	
9		23	
10		24	
11		25	
12		26	
13			
14			

表63



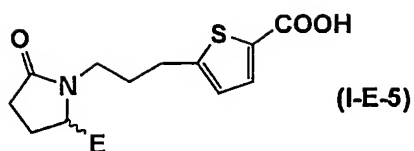
No.	E	No.	E
1		15	
2		16	
3		17	
4		18	
5		19	
6		20	
7		21	
8		22	
9		23	
10		24	
11		25	
12		26	
13			
14			

表64



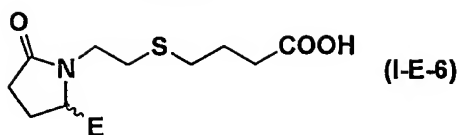
No.	E	No.	E
1		15	
2		16	
3		17	
4		18	
5		19	
6		20	
7		21	
8		22	
9		23	
10		24	
11		25	
12		26	
13			
14			

表65



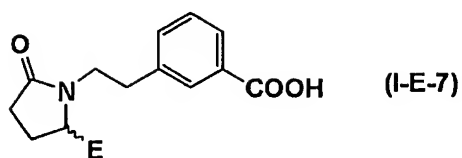
No.	E	No.	E
1		15	
2		16	
3		17	
4		18	
5		19	
6		20	
7		21	
8		22	
9		23	
10		24	
11		25	
12		26	
13			
14			

表66



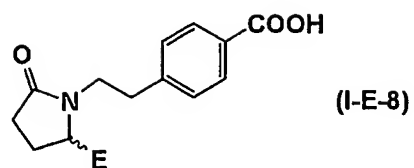
No.	E	No.	E
1		15	
2		16	
3		17	
4		18	
5		19	
6		20	
7		21	
8		22	
9		23	
10		24	
11		25	
12		26	
13			
14			

表67



No.	E	No.	E
1		15	
2		16	
3		17	
4		18	
5		19	
6		20	
7		21	
8		22	
9		23	
10		24	
11		25	
12		26	
13			
14			

表68

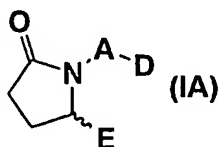


No.	E	No.	E
1		15	
2		16	
3		17	
4		18	
5		19	
6		20	
7		21	
8		22	
9		23	
10		24	
11		25	
12		26	
13			
14			

## [本発明化合物の製造方法]

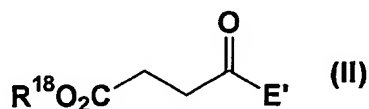
一般式 (I) で示される本発明化合物は、以下の方法または実施例で記載した方法により製造することができる。

1. 一般式 (I) で示される化合物のうち、Tが酸素原子を表わし、かつX
- 5 が $-CH_2-$ 基を表わす化合物、すなわち一般式 (IA)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (IA) で示される化合物は、一般式 (II)



10

(式中、 $R^{18}$ はC1～10アルキル基を表わし、 $E'$ はEと同じ意味を表わすが、 $E'$ によって表わされる基に含まれる水酸基、アミノ基、カルボキシ基、またはホルミル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。) で示される化合物と、一般式 (III)



15

(式中、 $A'$ および $D'$ はAおよびDと同じ意味を表わすが、 $A'$ および $D'$ によって表わされる基に含まれる水酸基、アミノ基、カルボキシ基、またはホルミル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。) で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反

20 応に付すことにより製造することができる。

上記還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（メタノール、エタノール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）中、還元剤（シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素化ナトリウム、ピリジンボラ  
5   ン等）の存在下、0～100℃で反応させることにより行なうことができる。

保護基の脱保護反応は以下の方法によって行なうことができる。

カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはホルミル基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- 10   (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いた脱保護反応、
- (6) 有機金属を用いた脱保護反応等が挙げられる。
- 15   これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナ  
20   トリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

(2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等）、または無機酸（塩  
25   酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、0～100℃の温度で行なわれる。

(3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

10 (4) シリル基の脱保護反応は、例えば水と混和しうる有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

(5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば酸性溶媒（酢酸、pH4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、超音波をかけるか、または超音波をかけないで、15 0～40℃の温度で行なわれる。

(6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば有機溶媒（ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等）、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬20（水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等）、有機酸（酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等）および/または有機酸塩（2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等）の存在下、ホスフィン系試薬（トリフェニルホスフィン等）の存在下または非存在下、金属錯体（テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス（トリフェニルホスフィン）25

ロジウム (I) 等) を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999 に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

- 5 当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、*t*-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル (Bn) 基、フェナシル基等が挙げられる。

- 10 水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル (MOM) 基、1-エトキシエチル (EE) 基、メトキシエトキシメチル (MEM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、トリメチルシリル (TMS) 基、トリエチルシリル (TES) 基、*t*-ブチルジメチルシリル (TBDMS) 基、*t*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基、アセチル (Ac) 基、  
15 ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル (Bn) 基、*p*-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基等が挙げられる。

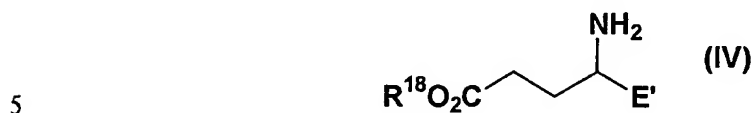
- アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、1-メチル-  
20 ル-1-(4-ビフェニル) エトキシカルボニル (Bpoc) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (Bn) 基、*p*-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、2-(トリメチルシリル) エトキシメチル (SEM) 基等が挙げられる。

- ホルミル基の保護基としては、例えばアセタール (ジメチルアセタール等)  
25 基等が挙げられる。

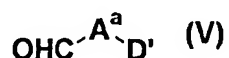
カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはホルミル基としては、上記した

以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999 に記載されたものが用いられる。

2. また、一般式 (IA) で示される化合物は、一般式 (IV)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (V)



(式中、 $\text{A}^a$ は

10  $\text{A}^{1a}$ または $\text{A}^{2a}$ を表わし、

$\text{A}^{1a}$ は

1) 1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 1～7アルキレン基、

2) 1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～7

15 アルケニレン基、または

3) 1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～7アルキニレン基を表わし、

$\text{A}^{2a}$ は $-\text{G}^{1a}-\text{G}^{2a}-\text{G}^{3a}-$ を表わし、

$\text{G}^{1a}$ は

20 1) 1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよいC 1～3アルキレン基、

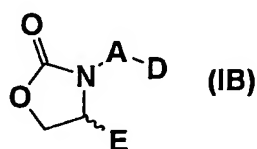
2) 1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよいC 2～3アルケニレン基、または

3) 1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよいC 2～3アルキニレン基を表わし、

$G^{2a}$ は $G^2$ と同じ意味を表わすが、 $G^{2a}$ によって表わされる基に含まれるアミノ基、水酸基およびカルボキシ基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

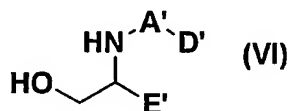
還元的アミノ化反応、および保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

- 10 3. 一般式 (I) で示される化合物のうち、Tが酸素原子を表わし、かつXが—O—基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IB)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

- 15 一般式 (IB) で示される化合物は、一般式 (VI)



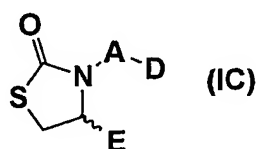
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を、環化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

- 20 上記環化反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミ

ド等) 中、塩基 (トリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等) の存在下、カルボニル化剤 (トリホスゲン、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI)、ホスゲン等) を、0 ~ 50℃で反応させることにより行なうことができる。

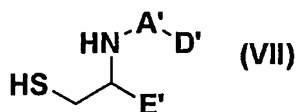
5 保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

4. 一般式 (I) で示される化合物のうち、Tが酸素原子を表わし、かつXが-S-基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IC)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

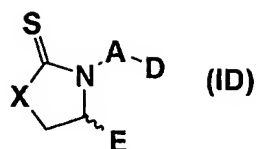
一般式 (IC) で示される化合物は、一般式 (VII)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を環化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

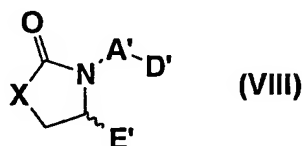
環化反応および保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

5. 一般式 (I) で示される化合物のうち、Tが硫黄原子を表わす化合物、すなわち一般式 (ID)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (ID) で示される化合物は、一般式 (VIII)



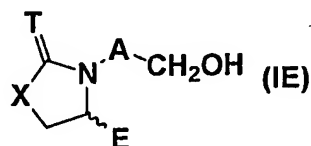
5

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をチオアミド化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

チオアミド化反応は公知であり、例えば有機溶媒（トルエン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、チオン化剤（ローソン試薬（2, 4-ビス（4-メトキシフェニル）-1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド）、五酸化二リン等）の存在下、0～150℃で反応させることにより行なうことができる。

15 保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

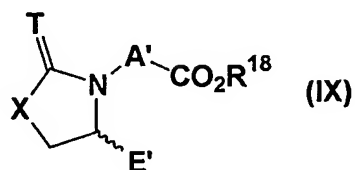
6. 一般式 (I) で示される化合物のうち、Dが-CH<sub>2</sub>OH基を表わす化合物、すなわち一般式 (IE)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以

下に示す方法によっても製造することができる。

一般式 (IX) で示される化合物は、一般式 (IX)

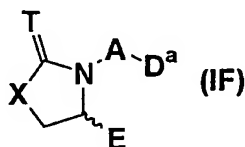


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を還元反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

上記還元反応は公知であり、例えば有機溶媒（テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、メタノール、エタノール、イソプロパノール等）中またはその水溶液中、還元剤（水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等）の存在下、0～70℃で反応させることにより行なうことができる。

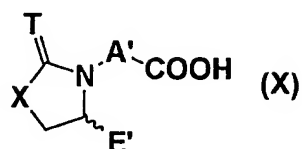
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

7. 一般式 (I) で示される化合物のうち、Dが $-\text{CONR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$ 基、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 基、 $-\text{CONR}^6\text{SO}_2\text{R}^8$ 基、または $-\text{CO}-$ （NH-アミノ酸残基 $-\text{CO}$ ）<sub>m</sub>-OH基を表わす化合物、すなわち一般式 (IF)



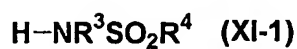
(式中、D<sup>a</sup>は $-\text{CONR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$ 基、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 基、 $-\text{CONR}^6\text{SO}_2\text{R}^8$ 基、または $-\text{CO}-$ （NH-アミノ酸残基 $-\text{CO}$ ）<sub>m</sub>-OH基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下に示す方法によっても製造することができる。

一般式 (IF) で示される化合物は、一般式 (X)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、  
一般式 (XI-1)

5



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)  
で示される化合物、または一般式 (XI-2)

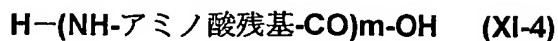


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、ま  
たは一般式 (XI-3)

10



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、ま  
たは一般式 (XI-4)



15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わすが、一般式 (XI-4) で示  
される化合物に含まれるアミノ基、水酸基、またはカルボキシル基は保護が  
必要な場合には保護されているものとする。) で示される化合物をアミド化  
反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造するこ  
とができる。

アミド化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

5      これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えばカルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と $-20^{\circ}\text{C}$ ～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、10      トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、アミンと不活性有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、 $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させることにより行なわれる。また、有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、酸ハライドと $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させること15      により行なうこともできる。

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えばカルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、20      ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、 $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アミンと $0\sim 4$ 25       $0^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

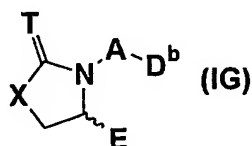
(3) 縮合剤を用いる方法は、例えばカルボン酸とアミンを、有機溶媒（ク

ロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、  
 テトラヒドロフラン等) 中、または無溶媒で、塩基 (ピリジン、トリエチル  
 アミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下または非  
 存在下、縮合剤 (1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1  
 5 -エチル-3-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド (ED  
 C)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI)、2-クロロ-1-メ  
 チルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物 (1-  
 propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA) 等) を用い、1-ヒドロキシ  
 ベンズotリアゾール (HOBt) を用いるか用いないで、0~40℃で反応  
 10 させることにより行なわれる。

これら (1)、(2) および (3) の反応は、いずれも不活性ガス (アル  
 ギン、窒素等) 雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

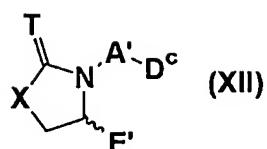
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

8) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、Dが-O- (CO-アミ  
 15 ノ酸残基-NH)<sub>m</sub>-H基または-O-CO-R<sup>10</sup>基を表わす化合物、すなわち  
 一般式 (IG)

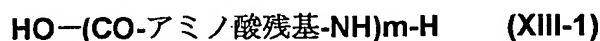


(式中、D<sup>b</sup>は-O- (CO-アミノ酸残基-NH)<sub>m</sub>-H基または-O-CO  
 -R<sup>10</sup>基を表わし、その他記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化  
 20 合物は、以下に示す方法によっても製造することができる。

一般式 (IG) で示される化合物は、一般式 (XII)



(式中、 $D^c$ は $-OH$ 基、または $-CH_2OH$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (XIII-1) .



- 5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わすが、一般式 (XIII-1) で示される化合物に含まれるアミノ基、水酸基、またはカルボキシル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。) で示される化合物、または一般式 (XIII-2)



- 10 (式中、 $R^{10}$ は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をエステル化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

エステル化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、  
 15 (2) 混合酸無水物を用いる方法、  
 (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) 酸ハライドを用いる方法は、例えばカルボン酸を有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中または無溶媒で、酸ハライド化剤 (オキザリルクロライド、チオニルクロライド等) と  $-20^{\circ}C$  ~ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基 (ピリ
- 20

ジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、アルコールと不活性有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、0～40℃の温度で反応させることにより行なわれる。また、有機溶媒  
5 (ジオキサン、テトラヒドロフラン等)中、アルカリ水溶液(重曹水または水酸化ナトリウム溶液等)を用いて、酸ハライドと0～40℃で反応させることにより行なうこともできる。

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えばカルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中  
10 または無溶媒で、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、酸ハライド(ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等)、または酸誘導体(クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等)と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒(クロロホルム、ジクロ  
15 ロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、アルコールと0～40℃で反応させることにより行なわれる。

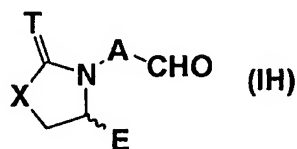
(3) 縮合剤を用いる方法は、例えばカルボン酸とアルコールを、有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、または無溶媒で、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下ま  
20 たは非存在下、縮合剤(1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA)等)を用い、1-ヒドロキシ  
25 ベンズトリアゾール(HOBt)を用いるか用いないで、0～40℃で反応

させることにより行なわれる。

これら (1)、(2) および (3) の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

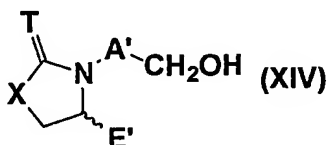
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

- 5 9. 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、D がホルミル基を表わす化合物、すなわち一般式 (IH)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によっても製造することができる。

- 10 一般式 (IH) で示される化合物は、一般式 (XIV)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を酸化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

- 15 この酸化反応は公知であり、例えば

- (1) スワン酸化 (Swern oxidation) を用いる方法、
- (2) デスマーチン試薬 (Dess-Martin Reagent) を用いる方法、
- (3) テンポ (TEMPO) 試薬を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- 20 (1) スワン酸化を用いる方法は、例えば有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン等）中、オキザリルクロライドとジメチルスルホキシドを  $-78^{\circ}\text{C}$

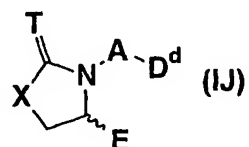
で反応させ、得られた溶液にアルコール化合物を反応させ、さらに三級アミン（トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-エチルピペリジン、ジアザビスクロ [5. 4. 0] ウンデセー7-エン等）と-78〜20℃で反応させることにより行なわれる。

- 5       (2) デスーマーチン試薬を用いる方法は、例えば有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、t-ブチルアルコール等）中、デスーマーチン試薬（1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードキソール-3-（1H）-オン）の存在下、塩基（ピリジン等）の存在下または非存在下、0〜40℃で反応させることにより行なわれる。

- (3) テンポ試薬を用いる方法は、例えば有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル、酢酸エチル、水等）中またはそれらの混合溶媒中、テンポ試薬（2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ、フリーラジカル）および再酸化剤（過酸化水素水、次亜塩素酸ナトリウム、3-クロロ過安息香酸、ヨードベンゼン  
15       ジアセテート、ポタシウムパーオキシモノスルフェート（オキソン；商品名）等の存在下、四級アンモニウム塩（テトラブチルアンモニウムクロライド、テトラブチルアンモニウムブロミド等）の存在下または非存在下、無機塩（臭化ナトリウム、臭化カリウム等）の存在下または非存在下、無機塩基（炭酸  
20       水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等）の存在下または非存在下、20〜60℃で反応させることにより行なわれる。

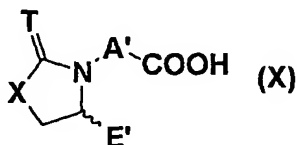
- 酸化反応としては、上記した以外にも容易にかつ選択的にアルコールをケトンへ酸化できるものであれば特に限定されない。例えばジョーンズ酸化、PCCによる酸化、三酸化イオウ・ピリジン錯体を用いる酸化または  
25       「Comprehensive Organic Transformations」 (Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc., (1989) page 604-614) に記載されたものが用いられる。

10. 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、Dが $-\text{COOR}^2$ 基、 $-\text{COOR}^9$ 基、または $-\text{COO}-\text{Z}^1-\text{Z}^2-\text{Z}^3$ 基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IJ)



- 5 (式中、 $\text{D}^d$ は $-\text{COOR}^2$ 基、 $-\text{COOR}^9$ 基、または $-\text{COO}-\text{Z}^1-\text{Z}^2-\text{Z}^3$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によっても製造することができる。

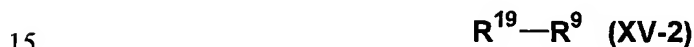
一般式 (IJ) で示される化合物は、一般式 (X)



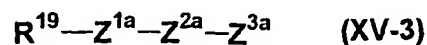
- 10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (XV-1)



(式中、 $\text{R}^{19}$ は水酸基またはハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、または一般式 (XV-2)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、または一般式 (XV-3)



(式中、 $Z^{1a}$ 、 $Z^{2a}$ および $Z^{3a}$ は $Z^1$ 、 $Z^2$ および $Z^3$ とそれぞれ同じ意味を表わすが、 $Z^{1a}-Z^{2a}-Z^{3a}$ 基によって表わされる基に含まれる水酸基、アミノ基、カルボキシ基、またはホルミル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)で示される化合物をエステル化反応に付し、必要に

- 5 応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

一般式 (XV-1)、(XV-2) および (XV-3) において、 $R^{1'}$ が水酸基を表わす場合のエステル化反応は前記と同様に行なうことができる。

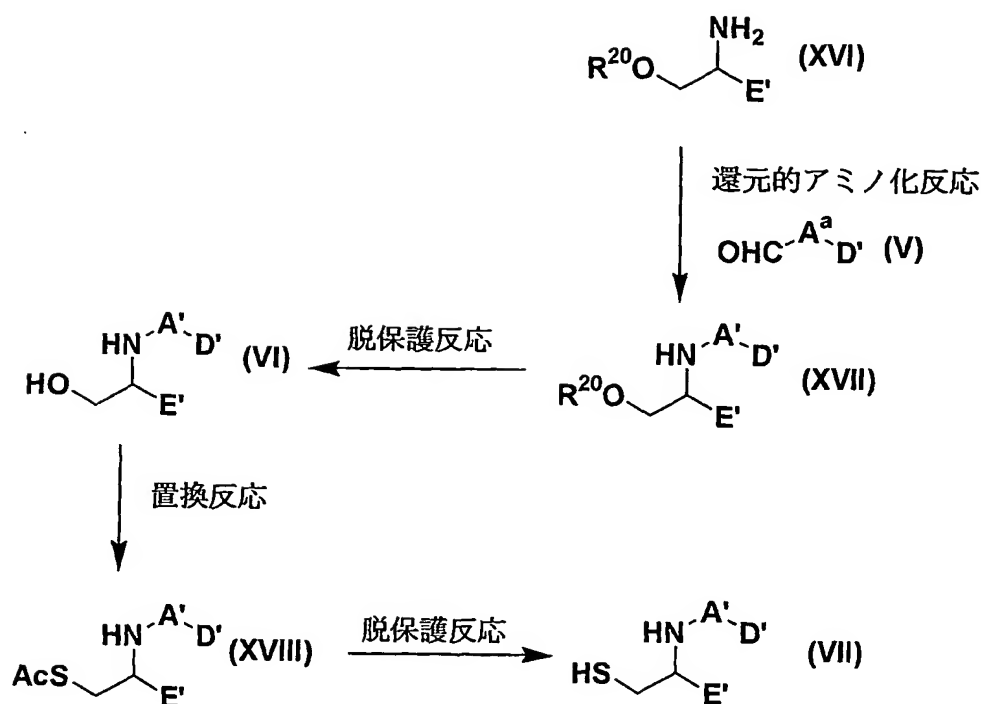
- 一般式 (XV-1)、(XV-2) および (XV-3) において、 $R^{1'}$ がハロゲン原子を表わす場合のエステル化反応は、例えば、有機溶媒（ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメチルアセトアミド等）中、塩基（炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等）の存在下、0～150℃で反応させることにより行なうことができる。

- 15 保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

一般式 (II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(XI-1)、(XI-2)、(XI-3)、(XI-4)、(XIII-1)、(XIII-2)、(XV-1)、(XV-2)、および (XV-3) で示される化合物はそれ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

- 20 例えば、一般式 (VI) および (VII) で示される化合物は以下の反応工程式 1 で示される方法により製造することができる。

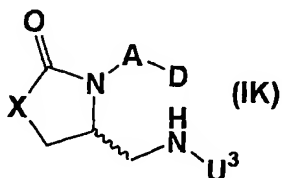
## 反応工程式1



反応工程式1中、 $R^{20}$ は水酸基の保護基を表わし、Acはアセチル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

反応工程式1中、出発原料として用いる一般式(XVI)で示される化合物  
5 は公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

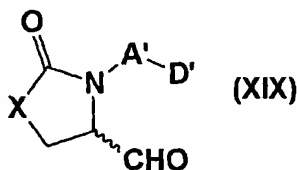
11. 一般式(I)で示される化合物のうち、Tが酸素原子を表わし、Eが  
 $E^2$ を表わし、かつ $E^2$ が $U^1-U^2-U^3$ を表わし、 $U^1$ がメチレンを表わし、  
 $U^2$ が $-NH-$ を表わす化合物、すなわち一般式(IIK)



10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は以

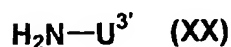
下に示す方法によっても製造することができる。

一般式 (IX) で示される化合物は、一般式 (XIX)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、

5 一般式 (XX)

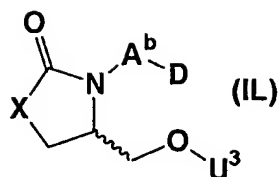


(式中、 $\text{U}^{3'}$ は $\text{U}^3$ と同じ意味を表わすが、 $\text{U}^{3'}$ によって表わされる基に含まれる水酸基、アミノ基、カルボキシル基、またはホルミル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

10

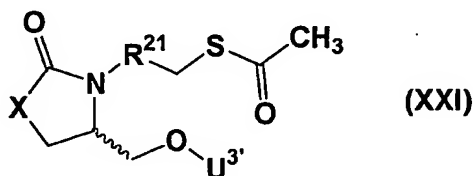
還元的アミノ化反応および保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

12. 一般式 (I) で示される化合物のうち、Tが酸素原子を表わし、Aが  
 15  $\text{A}^2$ を表わし、 $\text{A}^2$ が $\text{G}^1-\text{G}^2-\text{G}^3$ を表わし、 $\text{G}^1$ がC 1-4アルキレン基を表わし、 $\text{G}^2$ が-Y-基、-Y-環1-基、または-Y-C 1~4アルキレン-環1-基を表わし、Yが-S-を表わし、かつEが $\text{E}^2$ であり、 $\text{E}^2$ が $\text{U}^1-\text{U}^2-\text{U}^3$ であり、 $\text{U}^1$ がメチレンであり、 $\text{U}^2$ が-O-である化合物、すなわち一般式 (II)



(式中、 $A^b$ は $-G^{1a}-G^{2a}-G^3-$ 基を表わし、 $G^{1a}$ は直鎖のC1～4アルキレン基を表わし、 $G^{2a}$ は $-S-$ 基、 $-S-$ 環1-基、または $-S-C1\sim 4$ アルキレン-環1-基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は以下に示す方法によっても製造することができる。

一般式 (II) で示される化合物は、一般式 (XXI)



(式中、 $R^{21}$ はC1～3アルキレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式 (XXII)



(式中、 $R^{22}$ はハロゲン原子を表わし、 $R^{23}$ は単結合、一環1-基、または $-C1\sim 4$ アルキレン-環1-基を表わす。ただし、 $R^{23}$ によって表わされる基に含まれる水酸基、アミノ基、カルボキシル基、またはホルミル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応させ、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド等) 中、塩基 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリ

ウムメチラート、ジエチルアミン等)を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

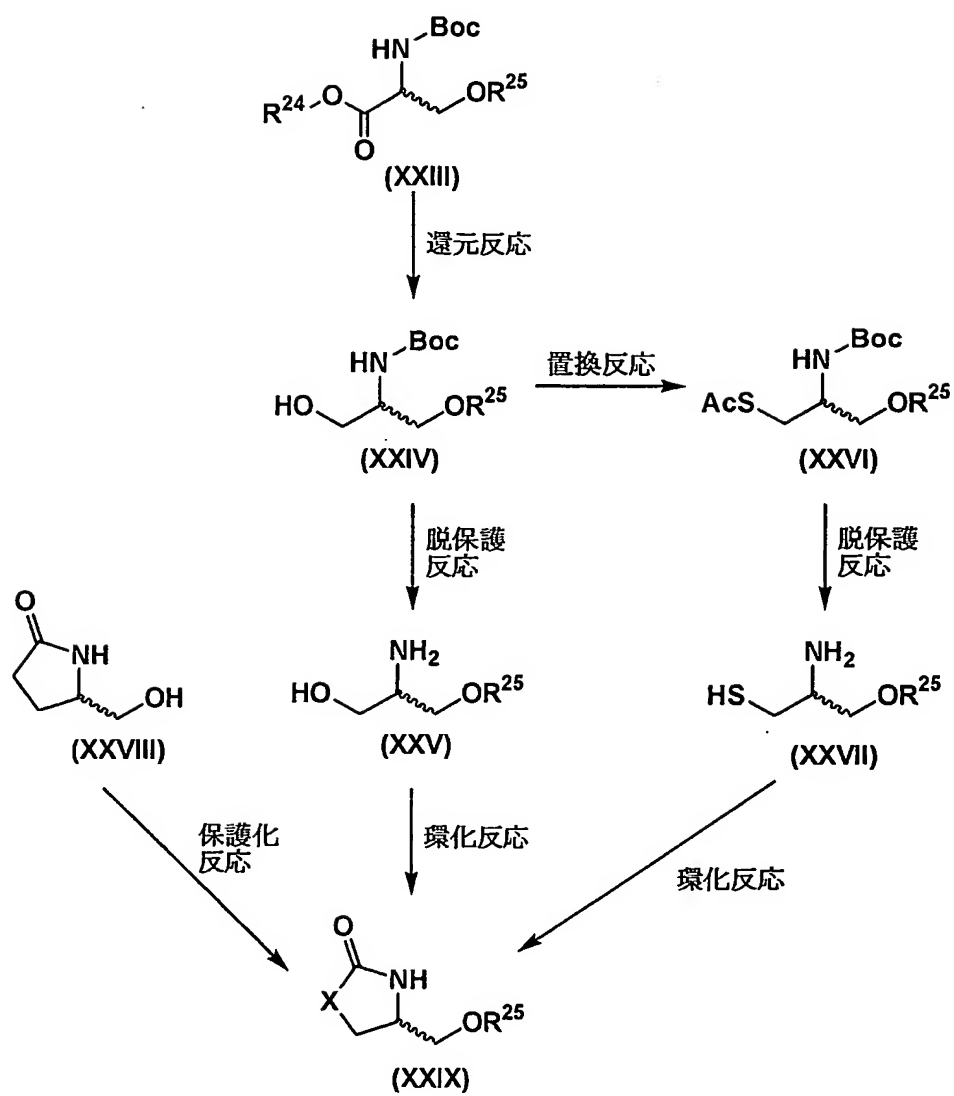
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

一般式 (XX) および (XXII) で示される化合物はそれ自体公知であるか、

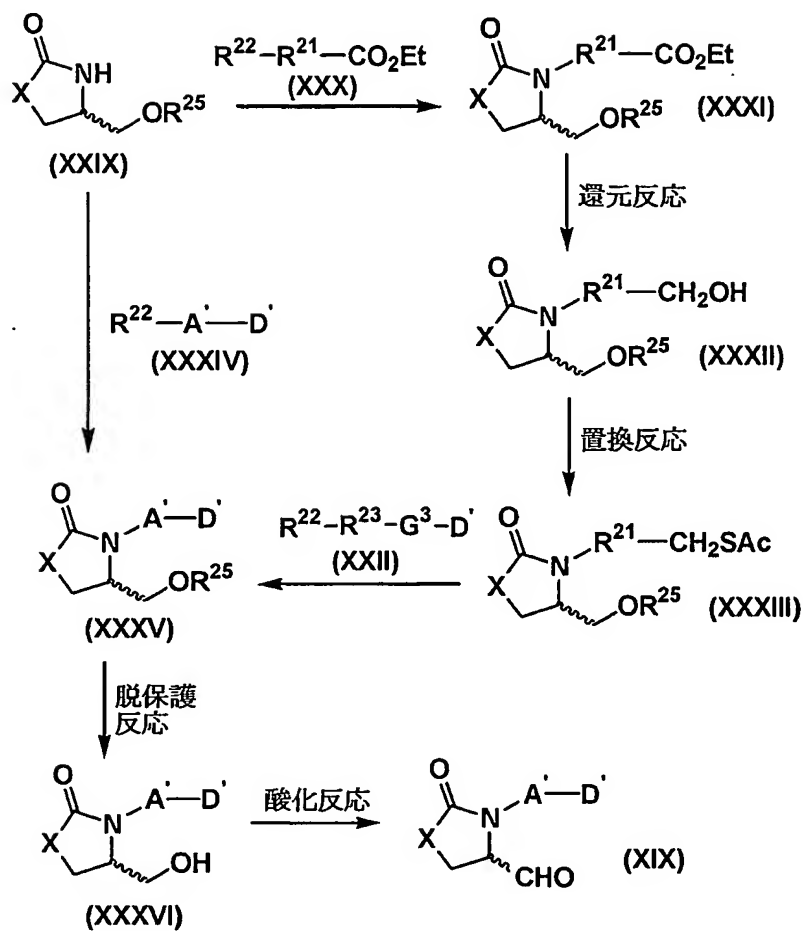
- 5 あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

一般式 (XIX) および (XXI) で示される化合物は以下の反応工程式2、反応工程式3、または反応工程式4で示される方法により製造することができる。

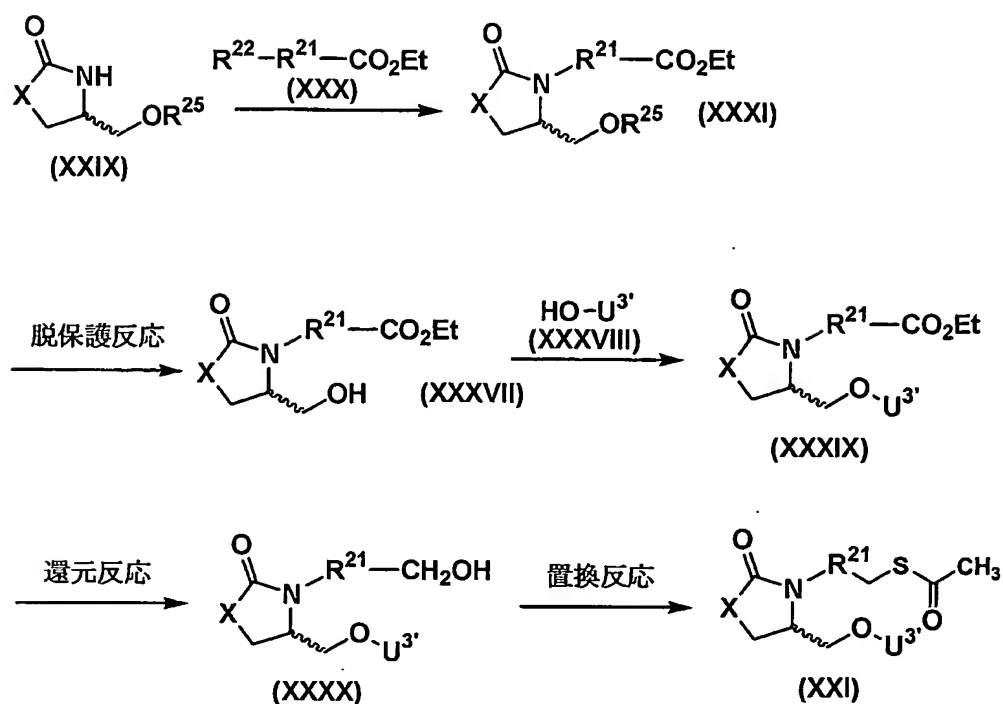
## 反應工程式 2



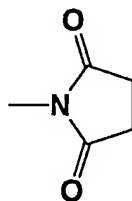
## 反應工程式 3



## 反応工程式 4



反応工程式 2、3、および 4 中、R<sup>24</sup> は水素原子または



を表わし、R<sup>25</sup> は水酸基の保護基を表わし、Et はエチル基を表わし、Bo  
5 c は t-ブトキシカルボニル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を  
表わす。

反応工程式 2、3 および 4 中、出発原料として用いた一般式 (XXIII) で示  
される化合物および一般式 (XXX)、(XXXIV)、および (XXXVIII) で示  
される化合物は公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造するこ  
10 とができる。

- 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

[本発明化合物の薬理活性]

例えば、実験室の実験では、プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた受容体結合実験により、これらを確認した。

- 10 (i) プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた受容体結合実験

スギモト (Sugimoto) らの方法 (J. Biol. Chem. 267, 6463-6466 (1992)) に準じて、プロスタノイドレセプターサブタイプ (マウス  $EP_1$ 、 $EP_2$ 、 $EP_{3\alpha}$ 、 $EP_4$ ) をそれぞれ発現した CHO 細胞を調製し、膜標品とした。

- 15 調製した膜画分 ( $0.5 \text{ mg} / \text{ml}$ )、 $^3\text{H-PGE}_2$  を含む反応液 ( $200 \mu\text{l}$ ) を室温で 1 時間インキュベートした。反応を氷冷バッファー ( $3 \text{ ml}$ ) で停止し、減圧下吸引ろ過して結合した  $^3\text{H-PGE}_2$  をガラスフィルター (GF/B) にトラップし、結合放射活性を液体シンチレーターで測定した。

- 20  $K_d$  値は、Scatchard plots から求めた [Ann. N. Y. Acad. Sci. 51, 660 (1949)]。非特異的結合は過剰量 ( $2.5 \mu\text{M}$ ) の非標識  $\text{PGE}_2$  の存在下での結合として求めた。本発明化合物による  $^3\text{H-PGE}_2$  結合阻害作用の測定は、 $^3\text{H-PGE}_2$  ( $2.5 \text{ nM}$ ) および本発明化合物を各種濃度で添加して行なった。なお、反応にはすべて次のバッファーを用いた。

- 25 バッファー：リン酸カリウム ( $10 \text{ mM}$ ,  $\text{pH} 6.0$ )、EDTA ( $1 \text{ mM}$ )、 $\text{MgCl}_2$  ( $10 \text{ mM}$ )、NaCl ( $0.1 \text{ M}$ )。

各化合物の解離定数 (解離定数)  $K_i$  ( $\mu\text{M}$ ) は次式により求めた。

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([C] / K_d))$$

$IC_{50}$  : [3H]PGE<sub>2</sub>特異的結合を 50%阻害するのに要する本発明化合物の濃度

$C$  : [3H]PGE<sub>2</sub>の濃度

$K_d$  : [3H]PGE<sub>2</sub>の解離定数

実施例 4 (1) の化合物のマウス EP<sub>2</sub>受容体に対する結合活性 ( $K_i$  値) は 14 nMであった。

#### [毒性]

- 5 一般式 (I) で示される本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。

#### 産業上の利用可能性

##### [医薬品への適用]

- 10 本発明化合物は、PGE受容体のうちサブタイプ EP<sub>2</sub>に対する結合が強く、TNF- $\alpha$ 産生抑制、IL-10産生増強に関与していると考えられているため、EP<sub>2</sub>受容体に結合する化合物は、免疫疾患（筋萎縮性側索硬化症（ALS）、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など）、アレルギー性疾患（例えば気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーなど）、神経細胞死、月経困難症、早産、流産、禿頭症、緑内障などの網膜神経障害、勃起不全、関節炎、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、肝硬変、ショック、腎炎（急性腎炎、慢性腎炎）、腎不全、循環器系疾患（高
- 15 血圧、心筋虚血、慢性動脈閉塞症、振動病等）、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル（Still）病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、骨疾患（骨折、再骨折、難治性骨折、骨癒合不全、偽関節、骨軟化症、骨ページェット症、硬直性脊椎炎、癌骨転移、変形性関
- 20

- 節症およびそれらの類似疾患における骨・軟骨の破壊等)等の予防および／または治療に有用であると考えられる。さらに、骨の手術後の骨形成(例えば、骨折後の骨形成、骨移植後の骨形成、人工関節術後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、多発性骨髄腫、肺癌、乳癌等の外科手術後の骨形成、その他
- 5 骨再建術後の骨形成等)の促進・治癒促進剤、骨移植代替療法、また、歯周疾患等における歯周組織の再生促進剤等として有用であると考えられる。

- また、一般式(I)で示される化合物の中には、EP<sub>2</sub>受容体に結合し、かつ、EP<sub>4</sub>受容体にも結合する化合物も含まれている。EP<sub>4</sub>受容体に結合する化合物は、免疫疾患(筋萎縮性側索硬化症(ALS)、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、全身性エリトマトーデス等の自己
- 10 免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など)、喘息、神経細胞死、関節炎、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、腎炎(急性腎炎、慢性腎炎)、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル(Still)病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透
- 15 析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、ショック等の疾患の予防および／または治療に有用であると考えらる。また、EP<sub>4</sub>受容体は粘膜保護作用にも関係しており、胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの消化管潰瘍や口内炎の予防および／または治療に有用であると考えられる。また、EP<sub>4</sub>受容体は発毛および育毛作用にも関係しており、禿頭症、脱毛症等の予防および／または治療
- 20 にも有用であると考えられる。また、EP<sub>4</sub>受容体は子宮頸管の熟化にも関与しているため、子宮頸管熟化(促進)剤としても有用であると考えられる。

さらに、EP<sub>4</sub>受容体に結合する化合物は、骨形成促進作用も有していることから、骨量低下疾患、例えば、

- 25 1) 原発性骨粗鬆症(例えば、加齢に伴う原発性骨粗鬆症、閉経に伴う原発性骨粗鬆症、卵巣摘出術に伴う原発性骨粗鬆症等)、

- 2) 二次性骨粗鬆症（例えば、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症、甲状腺機能亢進性骨粗鬆症、固定誘発性骨粗鬆症、ヘパリン誘発性骨粗鬆症、免疫抑制誘発性骨粗鬆症、腎不全による骨粗鬆症、炎症性骨粗鬆症、クッシング症候群に伴う骨粗鬆症、リウマチ性骨粗鬆症等）、
- 5 3) 癌骨転移、高カルシウム血症、ページェット病、骨欠損（歯槽骨欠損、下顎骨欠損、小児期突発性骨欠損等）、骨壊死等の骨疾患の予防および／または治療に有用であるばかりでなく、骨の手術後の骨形成（例えば、骨折後の骨形成、骨移植後の骨形成、人工関節術後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、その他骨再建術後の骨形成等）の促進・治癒促進剤、また骨移植代替療法として有用であると考えられる。
- 10

また、 $EP_4$ は生理的睡眠の誘発や血小板凝集抑制作用を有し、 $EP_4$ 受容体に結合する化合物は睡眠障害や血栓症にも有用であると考えられる。

$EP_2$ および $EP_4$ 両受容体に結合する化合物では両受容体に関連する疾患に対して相加または相乗効果が期待できる。

- 15 一般式（I）で示される化合物またはそれらの薬理学的に許容される塩は、
- 1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
- 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、
- および／または
- 3) その化合物の副作用の軽減
- 20 のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式

- 25 （I）で示される化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式（I）で示される化合物を後に投与してもか

まわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式（I）で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

- 5 一般式（I）で示される化合物の骨疾患に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えばホスホジエステラーゼ4阻害剤、ビスホスホネート製剤、ビタミンD製剤、カルシウム補助剤、エストロゲン製剤、カルシトニン製剤、イソフラボン系製剤、タンパク同化ステロイド剤、ビタミンK製剤、カテプシンK阻害剤、プロスタグランジン類、スタチン、副甲状腺ホルモン、成長因子等が挙げられる。

- 10 一般式（I）で示される化合物の慢性閉塞性肺疾患および／または喘息に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えばホスホジエステラーゼ4阻害剤、ステロイド剤、 $\beta$ 作動薬、ロイコトリエン受容体拮抗剤、トロンボキサン合成酵素阻害剤、トロンボキサン $A_2$ 受容体拮抗剤、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン剤、キサンチン誘導体、抗コリン薬、サイトカイン阻害薬、プロスタグランジン類、フォールスコリン製剤、エラスターゼ阻害剤、メタロプロテアーゼ阻害剤、去痰薬、抗生物質等が挙げられる。

- 15 一般式（I）で示される化合物の月経困難症に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば鎮痛剤（非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）、シクロオキシゲナーゼ（COX）阻害剤等）、経口避妊薬、ホルモン製剤、鎮痙剤、 $\beta$ 作動薬、パソプレシン $V1a$ 拮抗剤、プロスタグランジン合成酵素阻害剤、局所麻酔薬、カルシウムチャネル拮抗剤、カリウムチャネル遮断薬、ロイコトリエン遮断薬、  
20 平滑筋弛緩剤、血管拡張薬等が挙げられる。

一般式（I）で示される化合物の関節炎または慢性関節リウマチに対する

予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えばメタロプロテアーゼ阻害剤、免疫抑制剤、非ステロイド系抗炎症剤（NSAID）、ステロイド剤、ホスホジエステラーゼ4阻害剤等が挙げられる。

- 5 一般式（I）で示される化合物の勃起不全に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えばホスホジエステラーゼ5阻害剤等が挙げられる。

一般式（I）で示される化合物のショックに対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えばエラス

- 10 ターゼ阻害剤等が挙げられる。

一般式（I）で示される化合物の大腸炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば一酸化窒素合成酵素阻害剤、ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ阻害剤、ホスホジエステラーゼ4阻害剤、エラスターゼ阻害剤、インターロイキン8拮抗剤

- 15 等が挙げられる。

一般式（I）で示される化合物の急性腎炎および慢性腎炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えばステロイド剤、ホスホジエステラーゼ4阻害剤、非ステロイド系抗炎症薬、トロンボキサンA<sub>2</sub>受容体拮抗剤、ロイコトリエン受容体拮抗剤、アンギオテンシンII拮抗剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、利尿剤等が挙げ

- 20 られる。

例えば、一般式（I）で示される化合物の高血圧に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、カルシウム拮抗薬、アンギオテンシンII拮抗剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、ホスホジエステラーゼ4阻害剤、利尿剤等が挙げられる。

- 25

ホスホジエステラーゼ4阻害剤としては、例えばロリブラム、シロミラス

ト（商品名アリフロ）、Bay 19-8004、NIK-616、シロミラスト（BY-217）、シパムフィリン（BRL-61063）、アチゾラム（CP-80633）、SCH-351591、YM-976、V-11294A、PD-168787、D-4396、IC-485等が挙げられる。

ホスホジエステラーゼ5阻害剤としては、例えばシルデナフィル等が挙げられる。

ビスホスホネート製剤としては、例えばアレンドロネートナトリウム、クロドロネート二ナトリウム、パミドロネート二ナトリウム、エチドロネート二ナトリウム、イバンドロネート、インカドロネート二ナトリウム、ミノドロネート、オルパドロネート、リセドロネートナトリウム、チルドロネート、ゾレドロネート等が挙げられる。

カルシトニン製剤としては、例えばカルシトニン、エルカトニン等が挙げられる。

15 プロスタグランジン類（以下、PGと略記する。）としては、PG受容体アゴニスト、PG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。

PG受容体としては、PGE受容体（EP1、EP2、EP3、EP4）、PGD受容体（DP）、PGF受容体（FP）、PGI受容体（IP）等が挙げられる。

20 ステロイド剤としては、例えば外用薬として、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、プデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、  
25 吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デブ

ロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられる。

- 5 内服薬、注射剤としては、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸
- 10 トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられる。

- 吸入剤としては、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、
- 15 プラステロンスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネート、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

- 20  $\beta$  作動薬としては、例えば臭化水素酸フェノテロール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、フマル酸フォルモテロール、キシナホ酸サルメテロール、硫酸イソプロテレノール、硫酸オルシブレナリン、硫酸クロルブレナリン、エピネフリン、塩酸トリメトキノール、硫酸ヘキソブレナリンメシル、塩酸プロカテロール、塩酸ツロブテロール、ツロブテロール、塩酸ピルブテ
- 25 ロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、塩酸リトドリン、バンブテロール、塩酸ドペキサミン、酒石酸メルアドリン、AR-C68397、

レボサルブタモール、R、R-フォルモテロール、イソクスプリン、メタプロテレノール、KUR-1246、KUL-7211、AR-C89855、S-1319等が挙げられる。

ロイコトリエン受容体拮抗剤としては、例えばブランルカスト水和物、モンテルカスト、ザフィルルカスト、セラトロダスト、MCC-847、KCA-757、CS-615、YM-158、L-740515、CP-195494、LM-1484、RS-635、A-93178、S-36496、BIIL-284、ONO-4057等が挙げられる。

10 トロンボキサン合成酵素阻害剤としては、例えば塩酸オザグレル、イミトロダストナトリウム等が挙げられる。

トロンボキサンA<sub>2</sub>受容体拮抗剤としては、例えばセラトロダスト、ラマトロバン、ドミトロバンカルシウム水和物、KT-2-962等が挙げられる。

メディエーター遊離抑制薬としては、例えばトラニラスト、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ダザノラ  
15 スト、ペミロラストカリウム等が挙げられる。

抗ヒスタミン剤としては、例えばフマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベポタスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタ  
20 ジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、アクリバスチン等が挙げられる。

キサンチン誘導体としては、例えばアミノフィリン、テオフィリン、ドキシソフィリン、シパムフィリン、ジプロフィリン等が挙げられる。

25 抗コリン剤としては、例えば臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロ

ピウム、レバトロペート（UK-112166）等が挙げられる。

サイトカイン阻害薬としては、例えばトシル酸スプラタスト（商品名アイピーディ）等が挙げられる。

去痰薬としては、例えば、アンモニアウイキョウ精、炭酸水素ナトリウム、  
5 塩酸ブロムヘキシン、カルボシステイン、塩酸アンブロキシソール、塩酸アン  
ブロキゾール徐放剤、メチルシステイン塩酸塩、アセチルシステイン、塩酸  
L-エチルシステイン、チロキサポール等が挙げられる。

成長因子としては、例えば線維芽細胞成長因子（FGF）、血管内皮成長  
因子（VEGF）、肝細胞成長因子（HGF）、インシュリン様成長因子（I  
10 GF-1）等が挙げられる。

非ステロイド系抗炎症薬としては、例えばサザピリン、サリチル酸ナトリ  
ウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、イ  
ンドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズ  
レン、ブフェキサマク、フェルビナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリ  
15 ウム、クリノリル、フェンブフェン、ナブメトン、プログルメタシン、イン  
ドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、ア  
ンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブ  
プロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロ  
フェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアブ  
20 ロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウ  
ム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸  
アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、  
オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、  
ナパゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモル  
25 ファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソ  
ルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジ

メトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬、ブロムフェナク、フェナメート、スリンダク、ナブメトン、ケトロラク等が挙げられる。

COX阻害剤としては、例えばセレコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ等が挙げられる。

- 5 鎮痙剤としては、例えばスコポラミン等が挙げられる。

バソプレシンV1a拮抗剤としては、例えばレルコバプチン等が挙げられる。

- プロスタグランジン合成酵素阻害剤としては、例えばサラゾスルファピリジン、メサラジン、オサラジン、4-アミノサリチル酸、JTE-522、  
10 オーラノフィン、カルプロフェン、ジフェンピラミド、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、メロキシカム、オキサプロジン、パーサルミド、ピ  
15 プロキセン、ピロキシカム、ピロキシカムベータデックス、ピロキシカムシンナメート、トロピンインドメタシネート、ザルトプロフェン、ブラノプロ  
フェン、当帰芍薬散、芍薬甘草湯等が挙げられる。

局所麻酔薬としては、例えば塩酸コカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、メピバカイン、エチドカイン、プピバ  
カイン、塩酸-2-クロロブチロカインなどが挙げられる。

- カルシウム拮抗剤としては、例えばニフェジピン、塩酸ベニジピン、塩酸  
20 ジルチアゼム、塩酸ベラパミル、ニソルジピン、ニトレンジピン、塩酸ベプ  
リジル、ベシル酸アムロジピン、塩酸ロメリジン、イスラジピン、ニモジピ  
ン、フェロジピン、ニカルジピン等が挙げられる。

- カリウムチャネル遮断薬としては、例えばドフェチリド、E-4031、  
アルモカラント、セマチリド、アムバシリド、アジミリド、テジサミル、R  
25 P58866、ソタロール、ピロキシカム、イブチリド等が挙げられる。

血管拡張薬としては、例えばニトログリセリン、イソソルビドジニトラー

ト、一硝酸イソソルビド等が挙げられる。

利尿剤としては、例えばマンニトール、フロセミド、アセタゾラミド、ジクロルフェナミド、メタゾラミド、トリクロルメチアジド、メフルシド、スピロノラクトン、アミノフィリン等が挙げられる。

- 5 一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の重量比は特に限定されない。

他の薬剤は、任意の 2 種以上を組み合わせ投与してもよい。

また、一般式 (I) で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

- 10 本発明で用いる一般式 (I) で示される本発明化合物、または一般式 (I) で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

- 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1 回につき、1 n g から 1 0 0 m g の範囲  
15 で、1 日 1 回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1 回につき、0.1 n g から 1 0 m g の範囲で、1 日 1 回から数回非経口投与されるか、または 1 日 1 時間から 2 4 時間の範囲で静脈内に持続投与される。

- もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場  
20 合もある。

一般式 (I) で示される本発明化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤、および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

- 25 経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセル

が含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセル

5   ロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつ

15   またはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造される。

20   

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、

25   ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶解させて製造される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、

- 高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるものが単独、または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。
- 15      ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて製造される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるものが単独、または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。
- 25      クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて製造さ

れる。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。

例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（2-ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（ポリオキシエ

- 5   チレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるものが単独、または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に

- 10   展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるものが単独、または2種以上を混合して用いられる。
- 15   さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選

- 20   ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるものが単独、または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれる単独もの、または2種以上を混合したものに溶解、懸

- 25   濁化剤等から選ばれる単独もの、または2種以上を混合したものに溶解、懸

濁または乳化させて製造される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

- 噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

- 非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

- 非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

- これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤（例えば、植物油等）等およびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性化剤（ポリソル

パート 80 (商品名)、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等)、安定化剤 (クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等)、防腐剤 (塩化ベンザルコニウム、パラベン等) 等などを必要に応じて適宜選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤 (塩化ベンザルコニウム、パラベン等)、着色剤、緩衝化剤 (リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等)、等張化剤 (塩化ナトリウム、濃グリセリン等)、増粘剤 (カリボキシビニルポリマー等)、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤 (ステアリン酸およびその塩等)、結合剤 (デンプン、デキストリン等)、賦形剤 (乳糖、セルロース等)、着色剤、防腐剤 (塩化ベンザルコニウム、パラベン等)、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器 (アトマイザー、ネブライザー) が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

[局所への適用]

本発明の局所投与としては、疾患（特に、骨量低下疾患）の部位へ本発明化合物を局所的に供給できればよく、その投与方法に限定されない。例えば、筋肉内、皮下、臓器、関節部位などへの注射剤、埋め込み剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤、軟膏剤等が挙げられる。

- 5     本発明の持続性製剤としては、疾患（特に、骨量低下疾患）の部位で、本発明化合物を持続的に供給できればよく、その製剤に限定されない。例えば、徐放性注射剤（例えば、マイクロカプセル製剤、マイクロスフェア製剤、ナノスフェア製剤等）、埋め込み製剤（例えば、フィルム製剤等）等が挙げられる。
- 10    本発明のマイクロカプセル製剤、マイクロスフェア製剤、ナノスフェア製剤とは、活性成分として一般式（I）で示される化合物、または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤を含有し、生体内分解性重合体との微粒子状の医薬組成物である。

- 本発明の生体内分解性重合体とは、脂肪酸エステル重合体またはその共重合体、
- 15    合合、ポリアクリル酸エステル類、ポリヒドロキシ酪酸類、ポリアルキレンオキサレート類、ポリオルソエステル、ポリカーボネートおよびポリアミノ酸類が挙げられ、これらは1種類またはそれ以上混合して使用することができる。脂肪酸エステル重合体またはその共重合体とは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸および乳酸-グリコール酸共重合体
- 20    が挙げられ、これらは1種類またはそれ以上混合して使用することができる。その他に、ポリ $\alpha$ -シアノアクリル酸エステル、ポリ $\beta$ -ヒドロキシ酪酸、ポリトリメチレンオキサート、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネート、ポリエチレンカーボネート、ポリ $\gamma$ -ベンジルーL-グルタミン酸およびポリL-アラニンの1種類またはそれ以上混合も使用することができる。
- 25    好ましくは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸または乳酸-グリコール酸共重合体であり、より好ましくは、乳酸-グリコール酸共重合体である。

本発明に使用されるこれらの生体内分解性高分子重合物の平均分子量は約 2,000 ないし約 800,000 のものが好ましく、より好ましくは約 5,000 ないし約 200,000 である。例えば、ポリ乳酸において、その重量平均分子量は約 5,000 から約 100,000 のものが好ましい。さらに好ましくは約 6,000 から約 50,000

5 である。ポリ乳酸は、自体公知の製造方法に従って合成できる。乳酸-グリコール酸共重合物においては、その乳酸とグリコール酸との組成比は約 100/0 から約 50/50 (W/W) が好ましく、特に約 90/10 から 50/50 (W/W) が好ましい。乳酸-グリコール酸共重合物の重量平均分子量は約 5,000 から約 100,000 が好ましい。さらに好ましくは約 10,000 から 80,000

10 である。乳酸-グリコール酸共重合物は、自体公知の製造方法に従って合成できる。

本明細書中、重量平均分子量は、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー (GPC) で測定したポリスチレン換算の分子量をいう。

前記した生体内分解性高分子重合物は、本発明の目的が達成される限り、

15 一般式 (I) 化合物の薬理活性の強さと、目的とする薬物放出によって変えることができ、例えば当該生理活性物質に対して約 0.2 ないし 10,000 倍 (重量比) の量で用いられ、好ましくは約 1 ないし 1,000 倍 (重量比)、さらに好ましくは約 1 ないし 100 倍 (重量比) の量で用いるのがよい。

本発明のマイクロスフェア、マイクロカプセル、ナノカプセルは、例えば

20 水中乾燥法 (例えば、o/w 法、w/o/w 法等)、相分離法、噴霧乾燥法、超臨界流体による造粒法あるいはこれらに準ずる方法などが挙げられる。

以下に、水中乾燥法 (o/w 法) と噴霧乾燥法について、具体的な製造方法を記述する。

(1) 水中乾燥法 (o/w 法) 本方法においては、まず生体内分解性重合物の有機溶媒溶液を作製する。本発明のマイクロスフェア、マイクロカプセル、

25 ナノカプセルの製造の際に使用する有機溶媒は、沸点が 120℃以下である

- ことが好ましい。そのような有機溶媒としては、例えばハロゲン化炭化水素（例、ジクロロメタン、クロロホルム等）、脂肪族エステル（例、酢酸エチル等）、エーテル類、芳香族炭化水素、ケトン類（アセトン等）等が挙げられる。これらは2種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。有機溶媒は、
- 5 好ましくはジクロロメタン、アセトニトリルである。有機溶媒は、好ましくはジクロロメタンである。生体内分解性重合物の有機溶媒溶液中の濃度は、生体内分解性重合物の分子量、有機溶媒の種類などによって異なるが、一般的には約0.01～約80%（v/w）から選ばれる。好ましくは約0.1～約70%（v/w）、さらに好ましくは約1～約60%（v/w）である。
- 10 このようにして得られた生体内分解性重合物の有機溶媒溶液中に、一般式（I）化合物、または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤を、添加し溶解させる。この一般式（I）で示される化合物、または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤の添加量は、薬物の種類、骨形成における作用機作および効果の持続時間等により異なるが、生体内分解性高分子
- 15 重合物の有機溶媒溶液中の濃度として、約0.001%～約90%（w/w）、好ましくは約0.01%～約80%（w/w）、さらに好ましくは約0.3～30%（w/w）である。
- 次いで、このようにして調製された有機溶媒溶液をさらに水相中に加えて、攪拌機、乳化機などを用いてo/wエマルジョンを形成させる。この際の水
- 20 相体積は一般的には油相体積の約1倍～約10,000倍から選ばれる。さらに好ましくは、約2倍～約5,000倍から選ばれる。特に好ましくは、約5倍～約2,000倍から選ばれる。前記外相の水相中に乳化剤を加えてもよい。乳化剤は、一般的に安定なo/wエマルジョンを形成できるものであれば何れでもよい。乳化剤としては、例えばアニオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、ポリ
- 25 リオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチンなどが挙げられ

る。これらは適宜組み合わせて使用してもよい。外水相中の乳化剤の濃度は、好ましくは約 0.001%～約 20% (w/w) である。さらに好ましくは約 0.01%～約 10% (w/w)、特に好ましくは約 0.05%～約 5% (w/w) である。

- 油相の溶媒の蒸発には、通常用いられる方法が採用される。そのような方法としては、攪拌機、あるいはマグネチックスターラー等で攪拌しながら常圧もしくは徐々に減圧して行なうか、ロータリーエバポレーターなどを用いて、真空度を調節しながら行なう。このようにして得られたマイクロスフェアは遠心分離法あるいはろ過して分取した後、マイクロスフェアの表面に付着している遊離の一般式 (I) で示される化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤、乳化剤などを、例えば界面活性剤溶液またはアルコール等で数回繰り返し洗浄した後、再び、蒸留水または賦形剤（マンニトール、ソルビトール、ラクトース等）を含有した分散媒などに分散して凍結乾燥する。前記した o/w 法においては、一般式 (I) で示される化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を生体内分解性重合物の有機溶媒溶液中に分散させる方法、すなわち s/o/w 法によりマイクロスフェアを製造してもよい。

- (2) 噴霧乾燥法によりマイクロスフェアを製造する場合には、生体内分解性重合物と一般式 (I) で示される化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を溶解した有機溶媒またはエマルジョンを、ノズルを用いてスプレードライヤー装置（噴霧乾燥機）の乾燥室内へ噴霧し、きわめて短時間に微粒化液滴内の有機溶媒または水を揮発させマイクロスフェアを調製する。ノズルとしては、二液体ノズル型、圧力ノズル型、回転ディスク型等がある。このとき、所望により、o/w エマルジョンの噴霧と同時にマイクロスフェアの凝集防止を目的として、有機溶媒または凝集防止剤（マンニトール、ラクトース、ゼラチン等）の水溶液を別ノズルより噴霧する事も有効である。このようにして得られたマイクロスフェアは、必要があれば

加温し、減圧化でマイクロスフェア中の水分および溶媒の除去をより完全に行なう。

フィルム製剤とは、前記の生体内分解性重合体と一般式（I）で示される化合物、または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤を有機溶媒に溶解した後、蒸留乾固し、フィルム状としたものまたは生体内分解性重合体と一般式（I）で示される化合物、または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤を適当な溶剤に溶かした後、増粒剤（セルロース類、ポリカーボネート類等）を加えて、ゲル化したもの等がある。

本発明のマイクロスフェア、マイクロカプセル、ナノスフェアは、例えばそのまま、あるいは球状、棒状、針状、ペレット状、フィルム状、クリーム状の医薬組成物を原料物質として種々の剤型に製剤化することもできる。

また、この製剤を用いて、局所投与用の非経口剤（例、筋肉内、皮下、臓器、関節部位などへの注射剤、埋め込み剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤、懸濁剤等の液剤、軟膏剤等）などとして投与することもできる。例えば、マイクロスフェアを注射剤とするには、マイクロスフェアを分散剤、保存剤、等張化剤、緩衝剤、pH調整剤等と共に水性懸濁剤とすることにより実用的な注射用製剤が得られる。また、植物油あるいはこれにレシチンなどのリン脂質を混合したもの、あるいは中鎖脂肪酸トリグリセリド（例、ミグリオール 812等）と共に分散して油性懸濁剤として実際に使用できる注射剤とする。

マイクロスフェアの粒子径は、例えば懸濁注射剤として使用する場合にはその分散度、通針性を満足する範囲であればよく、例えば平均粒子径として約0.1～約300 $\mu$ mの範囲が挙げられる。好ましくは、約1～150 $\mu$ m、さらに好ましくは、約2～100 $\mu$ mの範囲の粒子径である。本発明の医薬組成物は、前記のように懸濁液であることが好ましい。本発明の医薬組成物は微粒子状であることが好ましい。なぜならば該医薬組成物は、通常の皮下あるいは筋肉内注射に使用される注射針を通して投与される方が、患者に対

し過度の苦痛を与えることがないからである。本発明の医薬組成物は特に注射剤であることが好ましい。マイクロスフェアを無菌製剤にするには、製造全工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

- 5      本発明の医薬組成物は、一般式（I）で示される化合物、または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤の作用が徐放性を有し、生体内分解性重合物の種類、配合量などによりその徐放期間は異なるが、通常1週から3カ月の徐放期間を有するので、骨低下疾患等に用いることができる。これらの中で特に骨折患者の場合、患部を固定しギブスなどで覆うことが多いため、  
10   頻回投与を避け1回の投与で持続的に治癒促進することが望まれるため、本発明の医薬組成物は特に有効である。

- 本発明の医薬組成物の投与量は、一般式（I）で示される化合物、または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤の種類と含量、剤型、薬物放出の持続時間、投与対象動物などにより異なるが、一般式（I）で示さ  
15   れる化合物、または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤の有効量であればよい。例えばマイクロスフェアとして骨折部位に使用する場合、1回当りの投与量として、成人（体重50kg）当たり、有効成分として約0.001mgから500mg、好ましくは約0.01mgから50mgを1週間ないし3カ月に1回投与すればよい。

20

発明を実施するための最良の形態

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

- クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッ  
25   内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMRの箇所に示されているカッコ内は測定に使用した溶媒を示す。

HPLCはすべて測定条件Fで行なった。

なお、THPはテトラヒドロピラン-2-イル基を表わし、Bocはtert-ブトキシカルボニル基を表わす。

- 5 また、二種類のジアステレオマーが存在する場合、薄層シリカゲルクロマトグラフィーで、R<sub>f</sub>値が、より小さい化合物を高極性体、より大きい化合物を低極性体と表わすことがある。

- 化合物の命名は実施例1～10までは、IUPAC命名法または慣用名を用いた命名法に準じて命名した。また、実施例11～22記載の化合物は  
10 ACD/Name Pro ver. 6.0を用いるか、または、IUPAC命名法または慣用名を用いた命名法に準じて命名した。

#### 参考例1

S-(2, 2-ジエトキシエチル)エタンチオエート

- 15 アルゴン雰囲気下、ジメチルホルムアミド(20 mL)中、2-ブロモアセトアルデヒドジエチルアセタール(7.29 g)とチオ酢酸カリウム(4.23 g)を混合し、50℃で5時間攪拌した。冷却後、この反応溶液に水を加え、酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化  
20 合物(7.10 g)を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.56 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.43 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.67-3.43 (m, 4H), 3.04 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 25 参考例2

2-(2, 2-ジエトキシエチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチ

## ルエステル

参考例 1 で製造した化合物 (1.76 g)、2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸エチルエステル (1.80 g) およびトリブチルホスフィン (0.19 mL) のエタノール (10 mL) 溶液に、氷冷下で炭酸カリウム (1.57 g) を加え、室温  
5 で終夜撹拌した。この反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、標題化合物を得た。得られた化合物は精製することなく次の反応に用いた。

TLC: Rf 0.40 (トルエン: 酢酸エチル = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.02 (s, 1H), 4.77 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H),  
10 3.79-3.54 (m, 4H), 3.47 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。

## 参考例 3

2- (ホルミルメチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル  
15 参考例 2 で製造した化合物をエタノール (15 mL) に溶解し、2 N 塩酸 (5.7 mL) を加え、60°C で 3 時間撹拌した。冷却後、この反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、下記物  
20 性値を有する標題化合物 (714 mg) を得た。

TLC: Rf 0.20 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.72 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 4.39 (q, J = 6.9 Hz, 2H),  
4.09 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

## 25 参考例 4

(1S)-1- (1-エチルシクロブチル) -3- (1-フェニル-1H-

テトラゾールー５－イルチオ) プロパンー１－オール

(1 S)－１－(１－エチルシクロブチル)－プロパンー１, ３－ジオール (8.90 g) のトルエン (110 mL) 溶液に、テトラブチルアンモニウムクロライド (1.56 g)、2 N水酸化ナトリウム水溶液 (170 mL) を加えた。

- 5 この反応溶液に、トシルクロライド (11.3 g) を内温 25℃前後で加え、25℃で1時間攪拌した。反応溶液に１－フェニル－１ H－テトラゾールー５－チオール (11.0 g) を加え、60℃で1時間攪拌した。冷却後、この反応溶液に水を加え、分離した。水層をｔ－ブチルメチルエーテルで抽出した。合わせた有機層を、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、  
10 濃縮して下記物性値を有する標題化合物 (17.9 g) を得た。

TLC : Rf 0.67 (n－ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

#### 参考例 5

- (1 S)－１－(１－エチルシクロブチル)－３－(１－フェニル－１ H－  
15 テトラゾールー５－イルスルホニル) プロパンー１－オール

- 参考例 4 で製造した化合物 (17.9 g) のメタノール (225 mL) 溶液に、室温でポタシウムパーオキシモノスルフェート (オキシソソ ; 商品名) (52.0 g) を水 (225 mL) に溶かした溶液を加え、60℃で8時間攪拌した。冷却後、この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和  
20 食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (19.7 g) を得た。

TLC : Rf 0.78 (n－ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

#### 参考例 6

- 25 (1 S)－１－(１－エチルシクロブチル)－３－(１－フェニル－１ H－テトラゾールー５－イルスルホニル)－１－(テトラヒドロピランー２－イ

ルオキシ) プロパン

アルゴン雰囲気下、参考例 5 で製造した化合物 (19.7 g) および 2, 3-ジ  
ヒドロ-2H-ピラン (5.68 g) の塩化メチレン (100 mL) 溶液に、氷冷  
下、p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (54 mg) を加え、0℃~10℃で  
5 2 時間攪拌した。この反応溶液にトリエチルアミン (1 mL) を加えた後濃  
縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサ  
ン：酢酸エチル=9:1→4:1) で精製して下記物性値を有する標題化合  
物 (15.3 g) を得た。

TLC: Rf 0.50 and 0.45 (n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.80-7.50 (m, 5H), 4.65 (m, 0.3H), 4.44 (m, 0.7H), 4.05-3.40 (m,  
5H), 2.30-1.35 (m, 16H), 1.00-0.85 (m, 3H)。

#### 参考例 7

(4R)-4-ホルミル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノブタン酸・エ  
15 チルエステル

アルゴン雰囲気下、(4R)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-  
ヒドロキシペンタン酸・エチルエステル (1.62 g) およびジイソプロピルエチ  
ルアミン (6.5 mL) のジメチルスルホキシド-酢酸エチル混合溶液 (1:1,  
40 mL) に、氷冷下で三酸化硫黄・ピリジン錯体 (2.96 g) を加え、氷冷下  
20 で 1 時間攪拌した。この反応溶液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有  
機層を 0.5N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾  
燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (1.65 g) を得た。

TLC: Rf 0.25 (n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.60 (s, 1H), 5.20 (br, 1H), 4.27 (br, 1H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz,  
25 2H), 2.60-2.20 (m, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

## 参考例 8

(4 R, 5 E, 8 S) - 4 - t-ブトキシカルボニルアミノ - 8 - (1-エチルシクロブチル) - 8 - (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) オクト-5-エン酸・エチルエステル

- 5 アルゴン雰囲気下、参考例 6 で製造した化合物 (4.31 g) の無水 1, 2-ジメトキシエタン (30 mL) 溶液に、-78°C で 0.5M カリウム ビス (トリメチルシリル) アミドのトルエン溶液 (18.6 mL) を滴下し、1 時間同温度で撹拌した。この反応溶液に参考例 7 で製造した化合物 (1.65 g) の 1, 2-ジメトキシエタン溶液 (10 mL) を滴下し、2 時間かけて 0°C まで昇温した。
- 10 この反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 → 4 : 1) で精製して下記物性値を有する標題化合物 (1.20 g) を得た。
- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 5.85-5.55 (m, 1H), 5.45-5.30 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.20-3.85 (m, 5H), 3.65-3.40 (m, 2H), 2.45-1.40 (m, 20H), 1.43 (s, 9H), 1.30-1.20 (m, 3H), 1.00-0.85 (m, 3H)。

## 20 参考例 9

(4 R, 5 E, 8 S) - 4 - アミノ - 8 - (1-エチルシクロブチル) - 8 - ヒドロキシオクト-5-エン酸・エチルエステル・塩酸塩

- 参考例 8 で製造した化合物 (172 mg) のエタノール (2 mL) 溶液に、4 N 塩酸ジオキサン溶液 (0.5 mL) を加え、室温で 8 時間撹拌した。この反
- 25 応溶液を濃縮し、標題化合物 (120 mg) を得た。
- TLC : R<sub>f</sub> 0.20 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) 。

## 実施例 1

(13E, 16 $\alpha$ )-17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4-  
 エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3,  
 5 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

アルゴン雰囲気下、参考例 9 で製造した化合物 (120 mg) および参考  
 例 3 で製造した化合物 (102 mg) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液  
 を室温で 30 分間攪拌した。この溶液にナトリウムトリアセトキシボロハイ  
 ドライド (116 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。この反応溶液に水を  
 10 加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグ  
 ネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ  
 ラフィー (酢酸エチル) で精製して、下記物性値を有する本発明化合物 (9  
 3 mg) を得た。

TLC: Rf 0.29 (酢酸エチル) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.02 (s, 1H), 5.82 (dt, J = 15.3, 6.9 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 15.3,  
 8.7 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.56-3.35 (m, 4H),  
 2.50-1.55 (m, 13H), 1.40 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.26 (m, 1H), 0.90 (t, J =  
 7.5 Hz 3H)。

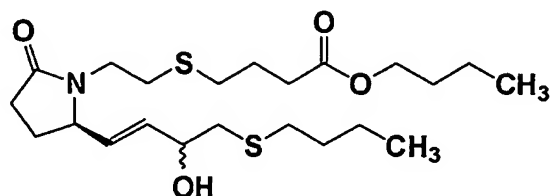
## 20 実施例 1 (1) ~ 1 (16)

参考例 3 で製造した化合物またはその代わりに相当するアルデヒド誘導体、  
 および参考例 9 で製造した化合物またはその代わりに相当するアミン誘導体  
 を用いて、実施例 1 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合  
 物を得た。

25

## 実施例 1 (1)

(13E) - 20-メチル-15-ヒドロキシ-9-オキソ-5, 17-ジ  
チア-8-アザプロスト-13-エン酸・ブチルエステル



高極性体

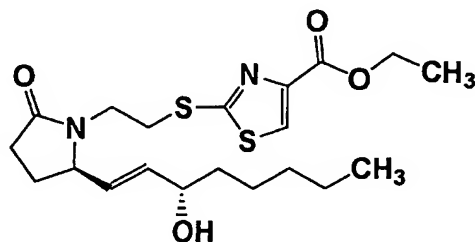
5 TLC : Rf 0.40 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  5.73 (dd, J = 15.3, 5.1 Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 15.3, 8.1 Hz, 1H),  
4.24 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.08 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.11 (m, 1H),  
2.80-2.20 (m, 13H), 1.97-1.70 (m, 3H), 1.67-1.32 (m, 8H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H),  
0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

10 なお、15位の立体は決定していないが、単一の化合物である。

実施例 1 (2)

(13E, 15 $\alpha$ ) - 15-ヒドロキシ-5-(4-エトキシカルボニルチ  
アゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノール-5-チ  
15 ア-8-アザプロスト-13-エン



TLC : Rf 0.51 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.02 (s, 1H), 5.78 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 15.3,

9.0 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 3H), 2.50-2.10 (m, 3H), 1.95 (bs, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.66-1.20 (m, 11H), 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

#### 5 実施例 1 (3)

(13E, 15 $\alpha$ )-20, 20-エタノ-15-ヒドロキシ-9-オキソ-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸・ブチルエステル

TLC: Rf 0.49 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.74 (dd, J = 15.9, 6.0 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 15.9, 8.4 Hz, 1H),  
10 4.21-4.03 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.73-2.20 (m, 9H), 1.98-1.18 (m, 16H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.65 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.00 (m, 2H)。

#### 実施例 1 (4)

(13E, 16 $\alpha$ )-17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキ  
15 ソ-20-ノル-8-アザプロスト-13-エン酸・エチルエステル

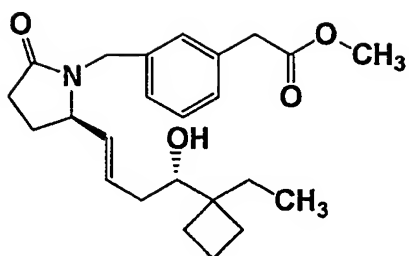
TLC: Rf 0.42 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.77 (dt, J = 15.3, 7.2 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H),  
4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.62-3.44 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.50-1.20  
(m, 23H), 2.28 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

20

#### 実施例 1 (5)

(13E, 16 $\alpha$ )-17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキ  
ソ-2, 7-(1, 3-インターフェニレン)-3, 4, 5, 6, 20-ペン  
タノル-8-アザプロスト-13-エン酸・メチルエステル



TLC : Rf 0.54 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.30-7.22 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 3H), 5.70 (dt, J = 15.0, 7.2 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 15.0, 9.0 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.52 (dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 2.55-1.35 (m, 14H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 1 (6)

(13E, 16 $\alpha$ ) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキ  
 10 ソー1, 5 - (1, 3-インターフェニレン) - 2, 3, 4, 20-テトラ  
 ノル-8-アザプロスト-13-エン酸・エチルエステル

TLC : Rf 0.38 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.86 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 5.72 (m, 1H), 5.35 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.63-3.45 (m, 2H), 2.98 (m, 1H),  
 15 2.65 (m, 2H), 2.50-2.07 (m, 4H), 2.05-1.23 (m, 16H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

#### 実施例 1 (7)

(13E, 16 $\alpha$ ) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキ  
 ソー1, 5 - (2, 5-インターチエニレン) - 2, 3, 4, 20-テトラ  
 ノル-8-アザプロスト-13-エン酸・メチルエステル

TLC : Rf 0.32 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.61 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.75 (m, 1H),

5.36 (dd,  $J = 15.0, 8.7$  Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.50-2.15 (m, 4H), 2.10-1.37 (m, 13H), 0.90 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。

実施例 1 (8)

- 5 (13E, 16 $\alpha$ ) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキソ-1, 6-(1, 4-インターフェニレン)-2, 3, 4, 5, 20-ペンタノル-8-アザプロスト-13-エン酸・メチルエステル  
TLC: Rf 0.27 (酢酸エチル)。

10 実施例 1 (9)

(13E) - 17, 17-プロパノ-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 19, 20-ヘキサノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン  
TLC: Rf 0.29 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) ;

- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.02 (s, 1H), 5.68 (dt,  $J = 15.3, 6.6$  Hz, 1H), 5.22 (dd,  $J = 15.3, 9.0$  Hz, 1H), 4.39 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.44-2.29 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.04-1.48 (m, 8H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.05 (s, 3H)。

20 実施例 1 (10)

(16 $\alpha$ ) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスタン  
TLC: Rf 0.25 (酢酸エチル) ;

- 25 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.01 (s, 1H), 4.38 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.56-3.30 (m, 4H), 2.46-2.09 (m, 3H), 2.02-1.20 (m, 16H), 1.39 (t,  $J = 7.2$  Hz,

3H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

#### 実施例 1 (1 1)

(1 3 E, 1 6  $\alpha$ ) - 1 7, 1 7-プロパノ-1 6-ヒドロキシ-9-オキ  
 5 ソ-1, 5-(1, 4-インターフェニレン)-2, 3, 4, 2 0-テトラ  
 ノル-8-アザプロスト-1 3-エン酸・メチルエステル

TLC: Rf 0.29 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.95 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.69 (dt, J =  
 15.3, 6.9 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.72-  
 10 3.45 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.66 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.50-1.55 (m, 15H), 1.50-1.35  
 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

#### 実施例 1 (1 2)

(1 3 E, 1 6  $\alpha$ ) - 1 7, 1 7-プロパノ-1 6-ヒドロキシ-5-(4  
 15 -エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3,  
 4, 2 0-ペンタノル-8-アザプロスト-1 3-エン

TLC: Rf 0.14 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.04 (s, 1H), 5.78 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 15.3,  
 8.7 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.65-3.50 (m, 2H), 3.10-3.00 (m,  
 20 2H), 2.50-1.55 (m, 17H), 1.43 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz,  
 3H)。

#### 実施例 1 (1 3)

(1 3 E, 1 6  $\alpha$ ) - 1 7, 1 7-プロパノ-1 6-ヒドロキシ-5-(4  
 25 -エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3,  
 4, 2 0-ペンタノル-5, 8-ジアザプロスト-1 3-エン

TLC : Rf 0.49 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.37 (s, 1H), 6.07 (br, 1H), 5.81 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.66-3.40 (m, 5H), 2.50-1.60 (m, 14H), 1.44 (m, 1H), 1.36 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

5

#### 実施例 1 (14)

(13E) - 5 - (4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル) - 9 - オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

10 TLC : Rf 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR :  $\delta$  8.02 (s, 1H), 5.66 (dt, J = 15.3, 6.9 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.30 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 2.48-2.10 (m, 4H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.35-1.16 (m, 5H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

15

#### 実施例 1 (15)

(13E) - 17, 17-プロパノ-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル) - 9 - オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

20 TLC : Rf 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.02 (s, 1H), 5.69 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.84 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.31 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 2.48-2.12 (m, 3H), 1.96-1.52 (m, 8H), 1.47-1.32 (m, 8H), 0.74 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

25

#### 実施例 1 (16)

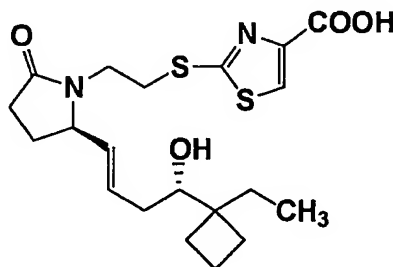
(13E)-14-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

5 TLC: Rf 0.27 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.95 (s, 1H), 7.23 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 15.9, 1H), 6.04 (dd, J = 15.9, 9.0 Hz, 1H), 4.47-4.34 (m, 3H), 3.89 (m, 1H), 3.56-3.28 (m, 3H), 2.55-2.14 (m, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

## 10 実施例 2

(13E, 16α)-17,17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,20-ペンタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン



15 実施例 1 で製造した化合物 (93 mg) のエタノール (2 mL) 溶液に、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。この反応溶液に塩酸を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣を  
20 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) で精製して、下記物性値を有する本発明化合物 (78 mg) を得た。

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.08 (brs, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.00-2.50 (br, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.50-1.58 (m, 12H), 1.44 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

5

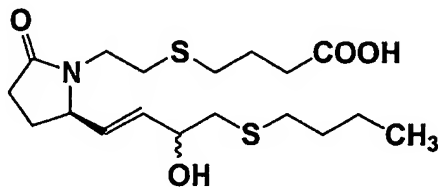
#### 実施例 2 (1) ~ 2 (16)

実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 1 (1) ~ 1 (16) で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

10

#### 実施例 2 (1)

(13E) - 20-メチル-15-ヒドロキシ-9-オキソ-5, 17-ジチア-8-アザプロスト-13-エン酸



#### 15 高極性体

TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  5.75 (dd, J = 15.6, 4.8 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 15.6, 8.1 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.23-2.20 (m, 16H), 1.99-1.70 (m, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

20 なお、15位の立体は決定していないが、単一の化合物である。

#### 実施例 2 (2)

(15 $\alpha$ , 13E) - 15-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール

ー2-イル)ー9-オキシ-1, 2, 3, 4-テトラノール-5-チア-8-  
アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.30 (クロロホルム: メタノール=9:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.10 (s, 1H), 5.80 (dd, J = 15.6, 6.0 Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 15.6,  
5 8.7 Hz, 1H), 4.30-3.77 (m, 5H), 3.60-3.29 (m, 3H), 2.58-2.20 (m, 3H), 1.80 (m, 1H),  
1.62-1.21 (m, 8H), 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

### 実施例 2 (3)

(15 α, 13 E)ー20, 20-エタノール-15-ヒドロキシ-9-オキシ  
10ー5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸

TLC: Rf 0.37 (クロロホルム: メタノール=9:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 5.73 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.53 (ddd, J = 15.3, 8.1, 1.0 Hz,  
1H), 4.18 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.30-2.78 (m, 2H), 2.75-2.20 (m, 10H), 1.98-1.67  
(m, 3H), 1.62-1.10 (m, 8H), 0.62 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), -0.02 (m, 2H)。

15

### 実施例 2 (4)

(13 E, 16 α)ー17, 17-プロパノール-16-ヒドロキシ-9-オキ  
ソ-20-ノール-8-アザプロスト-13-エン酸

TLC: Rf 0.38 (クロロホルム: メタノール=9:1) ;

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 5.79 (dt, J = 15.3, 6.9 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H),  
4.05 (m, 1H), 4.00-3.00 (br, 2H), 3.58 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.87  
(m, 1H), 2.50-1.20 (m, 24H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 2 (5)

25 (13 E, 16 α)ー17, 17-プロパノール-16-ヒドロキシ-9-オキ  
ソ-2, 7-(1, 3-インターフェニレン)ー3, 4, 5, 6, 20-ペ

ンタノルー 8-アザプロスト-13-エン酸

TLC: Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.25 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 3H), 5.71 (dt, J = 15.3, 7.2 Hz, 1H),  
5.32 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.50-3.00 (br, 2H), 3.86 (d,  
5 J = 14.4 Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.65 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 15.3 Hz, 1H),  
3.56 (dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 2.55-1.50 (m, 13H), 1.44 (m, 1H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz,  
3H)。

## 実施例 2 (6)

10 (13E, 16 $\alpha$ )-17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキ  
ソ-1, 5-(1, 3-インターフェニレン)-2, 3, 4, 20-テトラ  
ノルー 8-アザプロスト-13-エン酸

TLC: Rf 0.48 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.93 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H), 5.74 (m, 1H), 5.36 (dd, J =  
15 J 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.67 (t, J = 7.0 Hz,  
2H), 2.55-2.12 (m, 4H), 2.08-1.58 (m, 12H), 1.41 (m, 1H), 0.91 (t, J = 7.8 Hz, 3H)。

## 実施例 2 (7)

20 (13E, 16 $\alpha$ )-17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキ  
ソ-1, 5-(2, 5-インターチエニレン)-2, 3, 4, 20-テトラ  
ノルー 8-アザプロスト-13-エン酸

TLC: Rf 0.19 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.68 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.77 (m, 1H),  
5.65 (bs, 1H), 5.36 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 2H), 3.03  
25 (m, 1H), 2.86 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.55-2.18 (m, 4H), 2.11-1.58 (m, 12H), 1.41 (m,  
1H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

## 実施例 2 (8)

(13E, 16 $\alpha$ ) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキ  
 ソ-1, 6-(1, 4-インターフェニレン)-2, 3, 4, 5, 20-ペ  
 5   ンタノル-8-アザプロスト-13-エン酸

TLC: Rf 0.28 (酢酸エチル: 酢酸 = 100 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.01 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.67 (ddd, J =  
 15.3, 8.1, 6.6 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.57 (dd, J  
 = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.50-1.58 (m, 13H), 1.45 (m,  
 10   1H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

## 実施例 2 (9)

(13E) - 17, 17-プロパノ-5-(4-カルボキシチアゾール-2  
 -イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 19, 20-ヘキサノル-5-チ  
 15   ア-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.35 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.08 (s, 1H), 5.74 (dt, J = 15.0, 6.9 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 15.0,  
 8.4 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.40-3.20 (m, 2H), 2.53-2.15  
 (m, 3H), 2.09-1.53 (m, 9H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.08 (s, 3H)。

20

## 実施例 2 (10)

(16 $\alpha$ ) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4-カルボ  
 キシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタ  
 ノル-5-チア-8-アザプロスタン

25   TLC: Rf 0.28 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.07 (s, 1H), 5.00-4.00 (br, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.75-3.20 (m,

5H), 2.50-1.20 (m, 18H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 2 (11)

(13E, 16 $\alpha$ )-17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキ  
5 ソー1, 5-(1, 4-インターフェニレン)-2, 3, 4, 20-テトラ  
ノル-8-アザプロスト-13-エン酸

TLC: Rf 0.24 (酢酸エチル: 酢酸 = 100:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.00 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.00-4.00 (br,  
2H), 5.71 (dt, J = 15.6, 6.9 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H),  
10 3.58 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.67 (t, J = 7.5 Hz, 2H),  
2.50-1.55 (m, 15H), 1.43 (m, 1H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 2 (12)

(13E, 16 $\alpha$ )-17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4  
15 -カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソー1, 2, 3, 4, 20  
-ペンタノル-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.47 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 80:20:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.13 (s, 1H), 5.81 (dt, J = 15.0, 7.2 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 15.0,  
8.7 Hz, 1H), 5.50-4.00 (br, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.61 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 3.56 (m,  
20 1H), 3.14 (m, 1H), 3.04 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.50-1.60 (m, 15H), 1.45 (m, 1H), 0.92  
(t, J = 7.5 Hz, 3H)。

#### 実施例 2 (13)

(13E, 16 $\alpha$ )-17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4  
25 -カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソー1, 2, 3, 4, 20  
-ペンタノル-5, 8-ジアザプロスト-13-エン

TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 80 : 20 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  11.78 (br, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.03 (dt, J = 15.0, 7.2 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 15.0, 8.7 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.65-3.30 (m, 5H), 2.50-1.55 (m, 15H), 1.42 (m, 1H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

5

#### 実施例 2 (14)

(13E) - 5 - (4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

10 TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.08 (s, 1H), 5.72 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.40-3.21 (m, 2H), 2.54-2.15 (m, 3H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.45-1.17 (m, 6H), 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

15

#### 実施例 2 (15)

(13E) - 17, 17-プロパノ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

20 TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.09 (s, 1H), 5.74 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.41-3.23 (m, 2H), 2.54-2.16 (m, 3H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.88-1.63 (m, 7H), 1.52-1.40 (m, 4H), 0.77 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

25

#### 実施例 2 (16)

(13E) - 14 - (3, 5-ジクロロフェニル) - 5 - (4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン  
TLC: Rf 0.33 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

- 5 NMR(CDCI<sub>3</sub>):  $\delta$  8.08 (s, 1H), 7.27 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 15.6, 1H), 6.07 (dd, J = 15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.41-3.30 (m, 2H), 2.62-2.43 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.89 (m, 1H)。

#### 参考例 10

- 10 2 - (2-アミノエチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル・塩酸塩

- 2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル (3.00 g) のエタノール (15 mL) 溶液にトリブチルホスフィン (25 mg)、システアミン (1.2 g) を加え室温で16時間攪拌した。さらにシステアミン (1.0 g)  
15 を加え、室温で3時間、50℃で5時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いで中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液を加えた。析出した固体をろ取り、下記物性値を有する標題化合物 (2.28 g) を  
20 得た。

TLC: Rf 0.20 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8.33 (s, 1H), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

- 25 参考例 11

3 - (4-t-ブチルベンゾイル) プロパン酸・エチルエステル

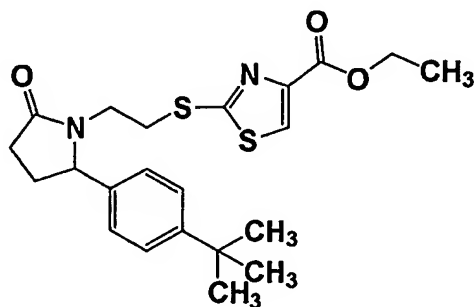
t-ブチルベンゼン (2.00 g) の 1, 2-ジクロロエタン (30 mL) 溶液に氷冷下、塩化アルミニウム (2.2 g) を加え、エチル スクシニルクロライド (2.3 mL) を滴下し、室温で 2 3 時間攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 → 5 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (629 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.65 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 3

2- (2- (2- (4- t-ブチルフェニル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル



アルゴン気流下、参考例 10 で製造した化合物 (270 mg) のエタノール (5 mL) 溶液に炭酸水素ナトリウム (84 mg) を加え 10 分間攪拌した後、酢酸 (0.12 mL) および参考例 11 で製造した化合物 (262 mg) を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応溶液に水素化シアノホウ素ナトリウム (125 mg) を加え、70 °C で終夜攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エ

チルで抽出した。有機層を水でおよび飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1→2：3）で精製し、下記物性値を有する本発明化合物（170mg）を得た。

5 TLC：R<sub>f</sub>0.28（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）；

NMR (CDCl<sub>3</sub>)：δ 7.99 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.79 (dd, J = 7.8, 5.4 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (dt, J = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 3.45-3.28 (m, 2H), 3.01 (dt, J = 14.4, 6.9 Hz, 1H), 2.64-2.33 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (s, 9H)。

10

### 実施例 3 (1) ～ 3 (13)

参考例 11 で製造した化合物の代わりに相当する誘導体を用いて、実施例 3 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

### 15 実施例 3 (1)

2-（2-（2-（4-*n*-ブチルフェニル）-5-オキソピロリジン-1-イル）エチルチオ）チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

TLC：R<sub>f</sub>0.64（クロロホルム：メタノール＝9：1）；

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>)：δ 8.00 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.79 (dd, J = 7.5, 5.4 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (dt, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.01 (dt, J = 14.1, 6.3 Hz, 1H), 2.64-2.35 (m, 5H), 1.90 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.35 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 3 (2)

25 2-（2-（2-（4-（1-ヒドロキシヘキシル）フェニル）-5-オキソピロリジン-1-イル）エチルチオ）チアゾール-4-カルボン酸・エチ

ルエステル

TLC : Rf 0.80 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.99 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H),  
4.82 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.36 (m, 2H),  
5 3.02 (m, 1H), 2.65-2.35 (m, 3H), 2.10-1.55 (m, 6H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.40-  
1.15 (m, 4H), 0.87 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

実施例 3 (3)

2 - (2 - (2 - (4 - プロポキシフェニル) - 5 - オキソピロリジン - 1  
10 - イル) エチルチオ) チアゾール - 4 - カルボン酸・エチルエステル

TLC : Rf 0.15 (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.00 (s, 1H), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H),  
4.76 (dd, J = 7.8, 5.4 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.94-3.81 (m, 3H), 3.44-3.28  
(m, 2H), 3.01 (dt, J = 14.4, 6.9 Hz, 1H), 2.60-2.35 (m, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.80 (q, J =  
15 7.2 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 3 (4)

2 - (2 - (2 - (1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 5 - オキソピロリジ  
ン - 1 - イル) エチルチオ) チアゾール - 4 - カルボン酸・メチルエステル  
20 TLC : Rf 0.23 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.98 (s, 1H), 7.62-7.52 (m, 4H), 7.49-7.32 (m, 3H), 7.31-7.24  
(m, 2H), 4.89 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.98 (dt, J = 14.4, 7.2 Hz,  
1H), 3.46-3.37 (m, 2H), 3.06 (dt, J = 14.4, 6.9 Hz, 1H), 2.64-2.37 (m, 3H), 1.95 (m,  
1H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

25

実施例 3 (5)

2- (2- (2- (4- n-ヘキシルフェニル) -5-オキソピロリジン-  
1-イル) エチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

TLC: Rf 0.34 (酢酸エチル: n-ヘキサン= 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 4H), 4.82-4.75 (m, 1H), 4.41 (q, J =  
5 6.9 Hz, 2H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.44-3.29 (m, 2H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.63-2.33 (m,  
5H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.46-1.21 (m, 9H), 0.93-0.82 (m, 3H)。

### 実施例 3 (6)

2- (2- (2- (4- n-プロピルフェニル) -5-オキソピロリジン-  
10 1-イル) エチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

TLC: Rf 0.21 (酢酸エチル: n-ヘキサン= 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00 (s, 1H), 7.15-7.09 (m, 4H), 4.79 (dd, J = 7.5, 5.7 Hz, 1H),  
4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (dt, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 3.42-3.39 (m, 2H), 3.00 (dt,  
J = 14.1, 6.6 Hz, 1H), 2.60-2.35 (m, 5H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.40  
15 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 3 (7)

2- (2- (2-フェニル-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)  
チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

20 TLC: Rf 0.15 (酢酸エチル: n-ヘキサン= 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.24-7.16 (m, 2H), 4.83 (t, J =  
6.9 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.95 (dt, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 3.46-3.30 (m,  
2H), 3.01 (dt, J = 14.1, 6.3 Hz, 1H), 2.64-2.35 (m, 3H), 1.99-1.83 (m, 1H), 1.40 (t, J  
= 6.9 Hz, 3H)。

25

### 実施例 3 (8)

2-((2-(2-(4-エチルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

TLC: Rf 0.17 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00 (s, 1H), 7.20-7.07 (m, 4H), 4.79 (dd, J = 7.5, 5.4 Hz, 1H),  
 5 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (dt, J = 14.1, 6.9 Hz, 1H), 3.37 (dt, J = 6.6, 1.8 Hz, 2H),  
 3.01 (dt, J = 14.1, 6.3 Hz, 1H), 2.66-2.37 (m, 5H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.40 (t, J = 6.9  
 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 3 (9)

10 2-((2-(2-(4-n-ペンチルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

TLC: Rf 0.31 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00 (s, 1H), 7.15-7.08 (m, 4H), 4.78 (dd, J = 8.1, 5.7 Hz, 1H),  
 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.37 (dt, J = 6.6, 2.4 Hz, 2H), 3.06-2.95  
 15 (m, 1H), 2.63-2.35 (m, 5H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.37-1.26 (m,  
 4H), 0.91-0.85 (m, 3H)。

### 実施例 3 (10)

20 2-((2-(2-(4-メチルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

TLC: Rf 0.33 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00 (s, 1H), 7.20-7.05 (m, 4H), 4.82-4.75 (m, 1H), 4.40 (q, J =  
 6.9 Hz, 2H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.37 (dt, J = 6.3, 2.1 Hz, 2H), 3.06-2.96 (m, 1H),  
 2.62-2.32 (m, 6H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

25

### 実施例 3 (11)

2- (2- (2- (4-n-オクチルフェニル) -5-オキソピロリジン-  
1-イル) エチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

TLC: Rf 0.25 (酢酸エチル: n-ヘキサン= 1 : 1) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00 (s, 1H), 7.20-7.09 (m, 4H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.41 (q, J =  
5 7.2 Hz, 2H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.37 (dt, J = 6.3, 2.4 Hz, 2H), 3.06-2.96 (m, 1H),  
2.63-2.35 (m, 5H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H),  
1.35-1.23 (m, 10H), 0.92-0.85 (m, 3H)。

### 実施例 3 (1 2)

10 2- (2- (2- (4-n-ヘプチルフェニル) -5-オキソピロリジン-  
1-イル) エチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

TLC: Rf 0.32 (酢酸エチル: n-ヘキサン= 1 : 1) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00 (s, 1H), 7.19-7.05 (m, 4H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.40 (q, J =  
7.2 Hz, 2H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.37 (dt, J = 6.6, 2.1 Hz, 2H), 3.06-2.95 (m, 1H),  
15 2.63-2.34 (m, 5H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.66-1.52 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H),  
1.37-1.21 (m, 8H), 0.95-0.82 (m, 3H)。

### 実施例 3 (1 3)

2- (2- (2- (3-n-ヘキシルフェニル) -5-オキソピロリジン-  
20 1-イル) エチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

TLC: Rf 0.32 (酢酸エチル: n-ヘキサン= 1 : 1) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00 (s, 1H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 7.03-  
6.97 (m, 2H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.38  
(dt, J = 6.6, 1.2 Hz, 2H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.62-2.36 (m, 5H), 1.97-1.85 (m, 1H),  
25 1.63-1.51 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.37-1.22 (m, 6H), 0.92-0.83 (m, 3H)。

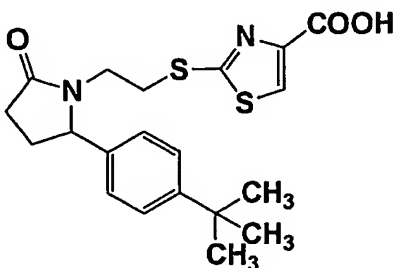
## 実施例 4～4 (13)

実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 3～3 (13) で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

5

## 実施例 4

2- (2- (2- (4-tert-ブチルフェニル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸



- 10 TLC : Rf 0.29 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.07 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H),  
 4.68 (dd, J = 7.5, 6.0 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.30-3.10 (m, 3H), 2.69-2.39 (m, 3H),  
 1.95 (m, 1H), 1.32 (s, 9H)。

## 15 実施例 4 (1)

2- (2- (2- (4-n-ブチルフェニル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 200 : 20 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.07 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H),

- 20 4.67 (dd, J = 7.8, 6.0 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.30-3.05 (m, 3H), 2.70-2.40 (m, 5H),  
 1.95 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

## 実施例 4 (2)

2- (2- (2- (4- (1-ヒドロキシヘキシル) フェニル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸

- 5 TLC: Rf 0.51 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.07 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H),  
 4.77-4.63 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.35-3.07 (m, 3H), 2.71-2.40 (m, 3H), 2.02-1.58 (m,  
 3H), 1.55-1.17 (m, 6H), 0.87 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

## 10 実施例 4 (3)

2- (2- (2- (4-プロポキシフェニル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸

- TLC: Rf 0.35 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.08 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H),  
 15 4.65 (dd, J = 7.5, 6.6 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.32-3.05 (m,  
 3H), 2.69-2.38 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

## 実施例 4 (4)

- 2- (2- (2- (1, 1'-ビフェニル-4-イル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸

- 20 TLC: Rf 0.31 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.07 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 4H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.40-7.27  
 (m, 3H), 4.76 (dd, J = 7.8, 5.7 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.38-3.11 (m, 3H), 2.76-2.43  
 (m, 3H), 2.00 (m, 1H)。

25

## 実施例 4 (5)

2- (2- (2- (4-n-ヘキシルフェニル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.26 (塩化メチレン: メタノール= 5 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.08 (s, 1H), 7.22-7.10 (m, 4H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.00-3.85 (m, 1H), 3.31-3.08 (m, 3H), 2.71-2.40 (m, 5H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.67-1.54 (m, 2H), 1.43-1.24 (m, 6H), 0.95-0.83 (m, 3H)。

#### 実施例 4 (6)

2- (2- (2- (4-n-プロピルフェニル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.24 (塩化メチレン: メタノール= 5 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.08 (s, 1H), 7.22-7.11 (m, 4H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.00-3.86 (m, 1H), 3.44-3.09 (m, 3H), 2.70-2.40 (m, 5H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

15

#### 実施例 4 (7)

2- (2- (2-フェニル-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.21 (塩化メチレン: メタノール= 5 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.08 (s, 1H), 7.42-7.31 (m, 3H), 7.28-7.20 (m, 2H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.02-3.89 (m, 1H), 3.34-3.10 (m, 3H), 2.71-2.42 (m, 3H), 2.02-1.90 (m, 1H)。

25

#### 実施例 4 (8)

2- (2- (2- (4-エチルフェニル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.17 (塩化メチレン: メタノール= 5 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.07 (s, 1H), 7.22-7.10 (m, 4H), 4.70-4.64 (m, 1H), 4.01-3.88 (m, 1H), 3.29-3.12 (m, 3H), 2.71-2.41 (m, 5H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

5 実施例 4 (9)

2 - (2 - (2 - (4 - n - ペンチルフェニル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) チアゾール - 4 - カルボン酸

TLC : Rf 0.23 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.84 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.22-7.09 (m, 4H), 4.74-4.67 (m, 1H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.35-3.12 (m, 3H), 2.69-2.40 (m, 5H), 2.03-1.88 (m, 1H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.42-1.25 (m, 4H), 0.93-0.85 (m, 3H)。

実施例 4 (10)

15 2 - (2 - (2 - (4 - メチルフェニル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) チアゾール - 4 - カルボン酸

TLC : Rf 0.17 (ジクロロエタン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.07 (s, 1H), 7.22-7.09 (m, 4H), 4.70-4.63 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 3.30-3.03 (m, 3H), 2.69-2.41 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.01-1.88 (m, 1H)。

20 実施例 4 (11)

2 - (2 - (2 - (4 - n - オクチルフェニル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) チアゾール - 4 - カルボン酸

TLC : Rf 0.32 (ジクロロエタン : メタノール = 5 : 1) ;

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.08 (s, 1H), 7.22-7.09 (m, 4H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.00-3.89 (m, 1H), 3.31-3.08 (m, 3H), 2.67-2.40 (m, 5H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.39-1.16 (m, 10H), 0.96-0.82 (m, 3H)。

## 実施例 4 (1 2)

2 - (2 - (2 - (4 - n - ヘプチルフェニル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) チアゾール - 4 - カルボン酸

5 TLC : R<sub>f</sub> 0.16 (ジクロロエタン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 9.22 (brs, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.23-7.09 (m, 4H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.01-3.86 (m, 1H), 3.36-3.12 (m, 3H), 2.69-2.39 (m, 5H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.39-1.20 (m, 8H), 0.92-0.83 (m, 3H)。

## 10 実施例 4 (1 3)

2 - (2 - (2 - (3 - n - ヘキシルフェニル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) チアゾール - 4 - カルボン酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (ジクロロエタン : メタノール = 5 : 1) ;

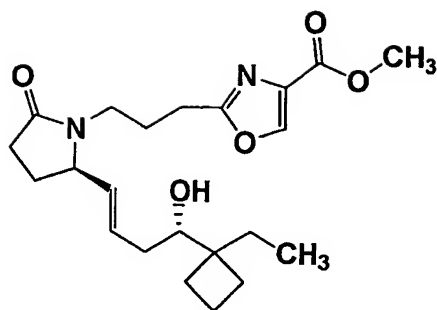
15 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.08 (s, 1H), 7.29 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 4.71-4.65 (m, 1H), 4.01-3.90 (m, 1H), 3.30-3.07 (m, 3H), 2.69-2.41 (m, 5H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.37-1.22 (m, 6H), 0.91-0.82 (m, 3H)。

## 実施例 5 (1) ~ 5 (4 5)

20 参考例 3 で製造した化合物またはその代わりに相当するアルデヒド誘導体、および参考例 9 で製造した化合物の代わりに相当するアミン誘導体を用いて、実施例 1 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

## 実施例 5 (1)

25 (1 3 E, 1 6 α) - 1 7, 1 7 - プロパノ - 1 6 - ヒドロキシ - 5 - (4 - メトキシカルボニルオキサゾール - 2 - イル) - 9 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 2 0 - ペンタノール - 8 - アザプロスト - 1 3 - エン



TLC : Rf 0.07 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.14 (s, 1H), 5.78 (dt, J = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 15.0, 9.0 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.62-3.49 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.49-2.14 (m, 4H), 2.10-1.52 (m, 11H), 1.44 (m, 1H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

#### 実施例 5 (2)

5 - (4 - エトキシカルボニルチアゾール - 2 - イル) - 9 - オキソ - 1, 4, 15 - (1, 4 - インターフェニレン) - 1, 2, 3, 4 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスタン

TLC : Rf 0.19 (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.99 (s, 1H), 7.10-7.01 (m, 4H), 4.43-4.34 (m, 3H), 3.44-3.28 (m, 3H), 3.08-2.94 (m, 1H), 2.89-2.41 (m, 8H), 1.84-1.48 (m, 4H), 1.41-1.19 (m, 9H), 15 0.92-0.81 (m, 3H)。

#### 実施例 5 (3)

(13E) - 5 - (4 - エトキシカルボニルチアゾール - 2 - イル) - 9 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 18, 19, 20 - ヘプタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン

TLC : Rf 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.03 (s, 1H), 5.65 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.30 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 2.46-2.10 (m, 3H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.38-1.28 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 5 (4)

(13E) - 5 - (4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル) - 9-オキソ-1, 2, 3, 4, 19, 20-ヘキサノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC : Rf 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.02 (s, 1H), 5.65 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.29 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 2.46-2.10 (m, 3H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.36-1.17 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 5 (5)

(2E, 13E, 16 $\alpha$ ) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-3, 6 - (1, 4-インターフェニレン) - 9-オキソ-4, 5, 20-トリノール-8-アザプロスト-2, 13-ジエン酸・エチルエステル

TLC : Rf 0.30 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.40 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.67 (dt, J = 15.4, 7.2 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 15.4, 8.7 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.88-3.70 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.95-2.70 (m, 2H), 2.50-1.40 (m, 15H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.2

Hz, 3H)。

#### 実施例 5 (6)

(1 3 E, 1 6  $\alpha$ ) - 1 7, 1 7-プロパノ-1 6-ヒドロキシ-1, 7-  
5 (2, 5-インターチエニレン) - 9-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 2 0  
-ヘキサノル-8-アザプロスト-1 3-エン酸・メチルエステル

TLC: Rf 0.58 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.73 (m, 11 H), 2.35 (m, 4 H), 3.55 (m,  
1 H), 3.86 (s, 3 H), 4.01 (m, 1 H), 4.20 (d, J = 15.4 Hz, 1 H), 4.92 (d, J = 15.4 Hz, 1 H),  
10 5.37 (dd, J = 15.0, 9.0 Hz, 1 H), 5.78 (dt, J = 15.0, 7.2 Hz, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 7.64 (m,  
1 H)。

#### 実施例 5 (7)

(1 3 E) - 5 - (4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル) - 9-  
15 オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノル-5-チア-8-アザプロスト-1 3  
-エン

TLC: Rf 0.36 (ヘキササン: 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.02 (s, 1H), 5.66 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 15.3,  
8.7 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H),  
20 3.50-3.40 (m, 2H), 3.29 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 2.46-2.12 (m, 3H), 2.03-1.91 (m,  
2H), 1.72 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.38-1.17 (m, 8H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz,  
3H)。

#### 実施例 5 (8)

25 (1 3 E) - 5 - (4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル) - 9-  
オキソ-2 0-メチル-1, 2, 3, 4-テトラノル-5-チア-8-アザ

プロスト-13-エン

TLC: Rf 0.37 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.02 (s, 1H), 5.66 (dt, J = 15.0, 6.6 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 15.0, 9.0 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H),  
 5 3.50-3.40 (m, 2H), 3.29 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.46-2.12 (m, 3H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.38-1.16 (m, 10H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 5 (9)

10 (13E, 15 $\alpha$ )-15-ヒドロキシ-1, 6-(1, 4-インターフェニレン)-9-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸・メチルエステル

TLC: Rf 0.18 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.89 (m, 3 H) 1.49 (m, 9 H) 2.12 (m, 1 H) 2.35 (m, 2 H) 2.87 (m, 2 H) 3.12 (m, 1 H) 3.79 (m, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 4.11 (m, 1 H) 5.38 (dd, J=15.38, 8.52 Hz, 1 H) 5.58 (dd, J=15.38, 6.32 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=7.69 Hz, 2 H) 7.96 (d, J=7.97 Hz, 2 H)。

実施例 5 (10)

20 (13E, 15 $\alpha$ )-15-ヒドロキシ-1, 5-(2, 5-インターチエニレン)-9-オキソ-2, 3, 4-トリノール-8-アザプロスト-13-エン酸・メチルエステル

TLC: Rf 0.26 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.89 (t, J=6.59 Hz, 3 H) 1.40 (m, 9 H) 1.80 (m, 3 H) 2.31 (m, 2 H) 2.83 (t, J=7.69 Hz, 2 H) 2.98 (m, 1 H) 3.58 (m, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 4.08 (m, 3 H)  
 25 5.48 (dd, J=15.38, 8.79 Hz, 1 H) 5.68 (dd, J=15.38, 6.32 Hz, 1 H) 6.81 (d, J=3.85 Hz,

1 H) 7.62 (d, J=3.85 Hz, 1 H)。

#### 実施例 5 (1 1)

(1 3 E, 1 5  $\alpha$ ) - 1 5 - ヒドロキシ - 9 - オキソ - 5 - チア - 8 - アザ  
5 プロスト - 1 3 - エン酸・エチルエステル

TLC: Rf 0.30 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.89 (m, 3 H) 1.41 (m, 8 H) 1.81 (m, 4 H) 2.32 (m, 5 H) 2.63 (m, 4 H) 3.11 (m, 1 H) 3.67 (m, 1 H) 4.13 (m, 4 H) 5.53 (dd, J=15.38, 8.24 Hz, 1 H) 5.74 (dd, J=15.38, 5.77 Hz, 1 H)。

10

#### 実施例 5 (1 2)

(1 3 E) - 5 - (4 - エトキシカルボニルチアゾール - 2 - イル) - 9, 1  
5 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 2 0 - ペンタノール - 5 - チア - 8 - アザプロ  
スト - 1 3 - エン

15 TLC: Rf 0.38 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.02 (s, 1H), 6.58 (dd, J = 15.6, 7.8 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.52-4.35 (m, 3H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.53-3.37 (m, 2H), 3.29-3.19 (m, 1H), 2.51 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.47-2.22 (m, 3H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.42-1.23 (m, 5H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

20

#### 実施例 5 (1 3)

5 - (4 - エトキシカルボニルチアゾール - 2 - イル) - 9 - オキソ - 1,  
2, 3, 4, 2 0 - ペンタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスタン

TLC: Rf 0.35 (ヘキササン: 酢酸エチル = 1 : 2) ;

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.02 (s, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.54-3.31 (m, 3H), 2.46-2.22 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 2H), 1.39 (t,

$J = 7.2 \text{ Hz}$ , 3H), 1.38-1.16 (m, 11H), 0.87 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 3H)。

#### 実施例 5 (14)

(13 E, 15  $\alpha$ ) - 20-エチル-15-ヒドロキシ-5-(4-ブトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.40 (酢酸エチル) ;

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.88 (m, 3 H) 0.97 (t,  $J=7.42 \text{ Hz}$ , 3 H) 1.27 (m, 10 H) 1.45 (m, 4 H) 1.76 (m, 3 H) 1.95 (d,  $J=4.40 \text{ Hz}$ , 1 H) 2.30 (m, 3 H) 3.41 (m, 3 H) 3.76 (m, 1 H) 4.08 (m, 1 H) 4.22 (m, 1 H) 4.33 (m, 2 H) 5.55 (m, 1 H) 5.79 (m, 1 H) 7.99 (d,  $J=3.02 \text{ Hz}$ , 1 H)。

#### 実施例 5 (15)

(13 E, 15  $\alpha$ ) - 20-メチル-15-ヒドロキシ-5-(4-ブトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.32 (酢酸エチル) ;

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.99 (s, 1H), 5.79 (dd,  $J = 15.3, 5.7 \text{ Hz}$ , 1H), 5.54 (ddd,  $J = 15.3, 8.4, 1.2 \text{ Hz}$ , 1H), 4.33 (t,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 2H), 4.26-4.16 (m, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 4H), 2.45-2.15 (m, 3H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 3H), 1.50-1.40 (m, 3H), 1.35-1.20 (m, 8H), 0.97 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 3H), 0.90-0.80 (m, 3H)。

#### 実施例 5 (16)

(13 E, 15  $\alpha$ ) - 20-n-プロピル-15-ヒドロキシ-5-(4-ブトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4

ーテトラノールー5ーチアー8ーアザプロストー13ーエン

TLC: Rf 0.32 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.99 (s, 1H), 5.78 (dd, J = 15.6, 5.7 Hz, 1H), 5.54 (ddd, J = 15.6, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.26-4.16 (m, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H),  
 5 3.80-3.70 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 4H), 2.45-2.15 (m, 3H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 3H), 1.50-1.40 (m, 3H), 1.35-1.20 (m, 12H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.90-0.80 (m, 3H).

実施例5 (17)

10 (13Z)ー5ー(4ーエトキシカルボニルチアゾールー2ーイル)ー9ーオキソー1, 2, 3, 4, 20ーペンタノールー5ーチアー8ーアザプロストー13ーエン

TLC: Rf 0.28 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.02 (s, 1H), 5.59 (dt, J = 10.5, 7.8 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 10.5, 9.9 Hz, 1H), 4.53 (dt, J = 9.9, 6.9 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (dt, J = 14.1, 6.3 Hz, 1H), 3.45 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.33 (dt, J = 14.1, 6.3 Hz, 1H), 2.45-1.93 (m, 5H), 1.67 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.38-1.16 (m, 6H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

20 実施例5 (18)

(13Z)ー16ーオキサー17, 17ージメチルー5ー(4ーエトキシカルボニルチアゾールー2ーイル)ー9ーオキソー1, 2, 3, 4, 19, 20ーヘキサノールー5ーチアー8ーアザプロストー13ーエン

TLC: Rf 0.20 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) ;

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.02 (s, 1H), 5.76 (dt, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 11.1, 9.9 Hz, 1H), 4.64 (dt, J = 9.9, 6.6 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.04-3.90 (m,

2H), 3.82 (dt, J = 13.5, 6.3 Hz, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 2H), 3.35 (dt, J = 13.5, 6.3 Hz, 1H), 2.48-2.13 (m, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.19 (s, 9H)。

#### 実施例 5 (19)

5 (13E) - 16-オキサ-17, 17-ジメチル-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル) - 9-オキソ-1, 2, 3, 4, 19, 20-ヘキサノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC : Rf 0.20 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.02 (s, 1H), 5.77 (dt, J = 15.3, 5.1 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2, Hz, 2H), 4.20 (dt, J = 5.1, 8.1 Hz, 1H), 3.90-3.78 (m, 3H), 3.44 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.31 (dt, J = 13.2, 6.3 Hz, 1H), 2.48-2.12 (m, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (s, 9H)。

#### 実施例 5 (20)

15 (13E, 15α) - 19-フェニル-15-ヒドロキシ-5-(4-ブトキシカルボニルチアゾール-2-イル) - 9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC : Rf 0.27 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.96 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 1.51 (m, 11 H) 2.00 (d, J=4.67 Hz, 1 H) 2.29 (m, 3 H) 2.58 (t, J=7.69 Hz, 2 H) 3.37 (m, 3 H) 3.76 (m, 1 H) 4.14 (m, 2 H) 4.31 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 5.54 (ddd, J=15.38, 8.52, 1.10 Hz, 1 H) 5.78 (dd, J=15.66, 5.77 Hz, 1 H) 7.21 (m, 5 H) 7.98 (s, 1 H)。

#### 実施例 5 (21)

25 (13E, 15α) - 20-フェニル-15-ヒドロキシ-5-(4-ブトキシカルボニルチアゾール-2-イル) - 9-オキソ-1, 2, 3, 4-テ

トラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.29 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.97 (t, J=7.42 Hz, 3 H) 1.52 (m, 13 H) 1.97 (d, J=4.67 Hz, 1 H)  
2.31 (m, 3 H) 2.59 (t, J=7.14 Hz, 2 H) 3.40 (m, 3 H) 3.77 (m, 1 H) 4.14 (m, 2 H) 4.32  
5 (t, J=6.87 Hz, 2 H) 5.54 (ddd, J=15.38, 8.52, 1.10 Hz, 1 H) 5.79 (dd, J=15.38, 5.49  
Hz, 1 H) 7.22 (m, 5 H) 7.95 (s, 1 H)。

#### 実施例 5 (22)

(13 E, 15  $\alpha$ )-20-ベンジル-15-ヒドロキシ-5-(4-ブト  
10 キシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4-テ  
トラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.29 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.97 (t, J=7.42 Hz, 2 H) 1.52 (m, 15 H) 1.96 (d, J=4.67 Hz, 1 H)  
2.31 (m, 3 H) 2.59 (t, J=7.42 Hz, 2 H) 3.39 (m, 3 H) 3.77 (m, 1 H) 4.14 (m, 2 H) 4.32  
15 (t, J=6.87 Hz, 2 H) 5.55 (ddd, J=15.66, 8.79, 1.10 Hz, 1 H) 5.78 (dd, J=15.66, 5.77  
Hz, 1 H) 7.23 (m, 5 H) 7.97 (s, 1 H)。

#### 実施例 5 (23)

(13 E, 16  $\alpha$ )-17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-1, 6-  
20 (1, 3-インターフェニレン)-9-オキソ-2, 3, 4, 5, 20-ペ  
ンタノール-8-アザプロスト-13-エン酸・メチルエステル

TLC: Rf 0.29 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.92 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.43 (m, 1 H), 2.00 (m, 14 H), 2.80 (m,  
1 H), 2.92 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 3.57 (dd, J=9.7, 2.3 Hz, 1 H), 3.76 (m, 1 H), 3.88  
25 (m, 1 H), 3.91 (m, 3 H), 5.26 (dd, J=15.2, 8.9 Hz, 1 H), 5.79 (dt, J=15.2, 7.2 Hz, 1 H),  
7.39 (m, 2 H), 7.89 (m, 2 H)。

## 実施例 5 (24)

(15 $\alpha$ )-15-ヒドロキシ-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4-テトラノール-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.20 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.89 (t, J=6.59 Hz, 3 H) 1.48 (m, 15 H) 1.97 (m, 1 H) 2.14 (m, 1 H) 2.36 (m, 2 H) 2.53 (d, J=5.22 Hz, 1 H) 3.60 (m, 6 H) 4.38 (q, J=7.14 Hz, 2 H) 7.99 (s, 1 H)。

10

## 実施例 5 (25)

(15 $\alpha$ )-15-ヒドロキシ-1,6-(1,4-インターフェニレン)-9-オキソ-2,3,4,5-テトラノール-8-アザプロスタン酸・メチルエステル

15 TLC: Rf 0.20 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.90 (t, J=6.59 Hz, 3 H) 1.47 (m, 13 H) 2.04 (m, 1 H) 2.32 (m, 2 H) 2.87 (m, 2 H) 3.06 (m, 1 H) 3.40 (m, 1 H) 3.57 (m, 1 H) 3.86 (m, 4 H) 7.30 (d, J=8.52 Hz, 2 H) 7.97 (d, J=8.52 Hz, 2 H)。

## 20 実施例 5 (26)

(13E)-17,17-ジメチル-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,19,20-ヘキサノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.20 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.02 (s, 1H), 5.67 (dt, J = 15.0, 6.9 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 15.0, 8.7 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H),

3.50-3.37 (m, 2H), 3.30 (dt,  $J = 13.5, 6.9$  Hz, 1H), 2.46-2.11 (m, 3H), 2.00-1.89 (m, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.39 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.22-1.12 (m, 2H), 0.86 (s, 9H)。

#### 実施例 5 (27)

- 5 (13E) - 17, 17-ジメチル-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.20 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.02 (s, 1H), 5.67 (dt,  $J = 15.0, 6.9$  Hz, 1H), 5.21 (dd,  $J = 15.0, 8.7$  Hz, 1H), 4.39 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (dt,  $J = 13.5, 6.6$  Hz, 1H), 3.50-3.38 (m, 2H), 3.30 (dt,  $J = 13.5, 6.6$  Hz, 1H), 2.47-2.08 (m, 3H), 1.96-1.84 (m, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.39 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.24-1.18 (m, 2H), 0.86-0.71 (m, 9H)。

#### 実施例 5 (28)

- 15 (13E, 15 $\alpha$ ) - 19-フェニル-15-ヒドロキシ-9-オキソ-20-ノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸・ブチルエステル

TLC: Rf 0.33 (塩化メチレン: メタノール = 9 : 1) ;

- 20 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.32-7.24 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 3H), 5.72 (dd,  $J = 15.3, 6.0$  Hz, 1H), 5.50 (ddd,  $J = 15.3, 9.0, 0.6$  Hz, 1H), 4.20-4.00 (m, 4H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.70-2.50 (m, 6H), 2.45-2.15 (m, 5H), 1.95-1.30 (m, 14H), 0.93 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

#### 実施例 5 (29)

- 25 (13E, 15 $\alpha$ ) - 20-フェニル-15-ヒドロキシ-9-オキソ-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸・ブチルエステル

TLC: Rf 0.33 (塩化メチレン: メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.30-7.23 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 3H), 5.73 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.51 (ddd, J = 15.3, 8.7, 1.2 Hz, 1H), 4.20-4.05 (m, 4H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.70-2.50 (m, 6H), 2.45-2.15 (m, 5H), 1.95-1.30 (m, 16H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

5

#### 実施例 5 (30)

(13E, 15 $\alpha$ ) - 20-ベンジル-15-ヒドロキシ-9-オキソ-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸・ブチルエステル

TLC: Rf 0.33 (塩化メチレン: メタノール = 9 : 1) ;

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.30-7.22 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 3H), 5.73 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.52 (ddd, J = 15.3, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.20-4.05 (m, 4H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.70-2.20 (m, 11H), 1.95-1.20 (m, 18H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

#### 実施例 5 (31)

- 15 14-オキサ-14-フェニル-5-(4-ブトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.45 (酢酸エチル) ;

- 20 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.97 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 6.94 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.37 (dd, J = 9.9, 3.6 Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 9.9, 3.6 Hz, 1H), 3.64-3.32 (m, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.52-1.37 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 25 実施例 5 (32)

14-オキサ-14-(3, 5-ジクロロフェニル)-5-(4-ブトキシ

カルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15,  
16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン  
TLC: Rf 0.53 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.97 (s, 1H), 6.93 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.8 Hz, 2H),  
5 4.69 (dd, J = 10.2, 3.0 Hz, 1H), 4.38-4.30 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 10.2,  
3.0 Hz, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.57 (m, 1H),  
2.39 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 2H), 0.97  
(t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 10 実施例 5 (33)

(13E, 16 $\alpha$ )-17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-6-(4-  
-エトキシカルボニルチアゾール-2-イルスルフォニル)-9-オキソ-  
1, 2, 3, 4, 5, 20-ヘキサノール-8-アザプロスト-13-エン  
TLC: Rf 0.33 (酢酸エチル) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H),  
1.84 (m, 10H), 2.29 (m, 4H), 3.75 (m, 5H), 4.22 (m, 1H), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H),  
5.39 (dd, J = 15.1, 9.0 Hz, 1H), 5.93 (dt, J = 15.1, 7.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H)。

#### 実施例 5 (34)

20 14-オキサ-5-(4-ブトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-  
-オキソ-1, 2, 3, 4, 19, 20-ヘキサノール-5-チア-8-アザ  
プロスタン

TLC: Rf 0.47 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.23-1.58 (m,  
25 7H), 1.69-1.89 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 3.37-3.60 (m, 6H),  
3.63 (dd, J = 10.2, 3.6 Hz, 1H), 3.84-3.97 (m, 2H), 4.33 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 8.00 (s,

1H)。

#### 実施例 5 (35)

17, 17-プロパノ-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9, 16-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.41 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.74 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.56 (m, 1 H), 1.65-2.00 (m, 9 H), 2.10-2.55 (m, 8 H), 3.35-3.55 (m, 3 H), 3.72 (m, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 8.01 (s, 1 H)。

#### 実施例 5 (36)

(13E)-17-オキサ-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.16 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.02 (s, 1H), 5.70 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.50-3.27 (m, 7H), 2.47-2.12 (m, 5H), 1.73 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 5 (37)

(13E)-16-オキサ-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.17 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.02 (s, 1H), 5.79 (dt, J = 15.3, 5.1 Hz, 1H), 5.53 (ddt, J = 15.3,

8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 5.1, 1.8 Hz, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.40- 3.24 (m, 3H), 2.49-2.14 (m, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

5 実施例 5 (38)

13- (N- (ベンジルスルフォニル) アミノ) -5- (4-ブトキシカルボニルチアゾール-2-イル) -9-オキソ-1, 2, 3, 4, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20-ウンデカノール-5-チア-8-アザプロスタ

10 TLC: Rf 0.32 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.97 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 1.45 (m, 2 H) 1.73 (m, 2 H) 1.90 (m, 1 H) 2.10 (m, 1 H) 2.33 (m, 2 H) 3.02 (m, 1 H) 3.16 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.50 (m, 2 H) 3.82 (m, 2 H) 4.28 (m, 4 H) 5.67 (t, J=6.50 Hz, 1 H) 7.30 (m, 3 H) 7.42 (m, 2 H) 8.01 (s, 1 H)。

15

実施例 5 (39)

(13E) -19-フェニル-5- (4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル) -9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

20 TLC: Rf 0.41 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.01 (s, 1H), 5.64 (dt, J = 15.6, 6.6 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.58 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.46-2.11 (m, 3H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.40-1.22 (m, 4H)。

25

実施例 5 (40)

5- (4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル) -9, 13-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノール-5-チア-8, 14-ジアザプロスタン

TLC: Rf 0.19 (酢酸エチル) ;

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.02 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 4.45-4.34 (m, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.48-3.30 (m, 3H), 3.29-3.11 (m, 2H), 2.74 (dt, J = 16.2, 7.8 Hz, 1H), 2.39-2.10 (m, 3H), 1.48-1.34 (m, 5H), 1.31-1.10 (m, 4H), 0.81 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

#### 実施例 5 (41)

- 10 (13E) -16-ヒドロキシ-5- (4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル) -9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.28 (酢酸エチル) ;

- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.91 (m, 3H), 1.36 (m, 7H), 1.74 (m, 1H), 2.25 (m, 5H), 3.58 (m, 6H), 4.18 (m, 1H), 4.39 (q, J=7.1 Hz, 2H), 5.37 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 8.01 (m, 1H)。

#### 実施例 5 (42)

- 13- (N-メチル-N- (ベンジルスルフォニル) アミノ) -5- (4-ブトキシカルボニルチアゾール-2-イル) -9-オキソ-1, 2, 3, 4, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20-ウンデカノール-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.55 (酢酸エチル) ;

- 25 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.96 (t, J=7.28 Hz, 3H) 1.44 (m, 2H) 1.73 (m, 2H) 2.03 (m, 2H) 2.25 (m, 1H) 2.42 (m, 1H) 2.86 (s, 3H) 2.95 (dd, J=13.87, 8.10 Hz, 1H) 3.20 (dd, J=14.01, 4.12 Hz, 1H) 3.29 (m, 1H) 3.42 (m, 2H) 3.82 (m, 2H) 4.30 (m, 4H)

7.38 (m, 5 H) 8.01 (s, 1 H)。

#### 実施例 5 (43)

1 4-オキサ-1,4-(ピリジン-3-イル)-5-(4-ブトキシカルボ  
5 ニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,  
17,18,19,20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: R<sub>f</sub> 0.47 (酢酸エチル: メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.97 (t, J=7.40 Hz, 3 H) 1.46 (m, 2 H) 1.74 (m, 2 H) 2.07 (m, 1  
H) 2.32 (m, 2 H) 2.60 (m, 1 H) 3.34 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.61 (m, 1 H) 3.89 (m, 1  
10 H) 4.13 (m, 2 H) 4.32 (m, 2 H) 4.59 (dd, J=10.16, 3.30 Hz, 1 H) 7.18 (ddd, J=8.40,  
4.40, 0.60 Hz, 1 H) 7.26 (ddd, J=8.40, 2.90, 1.40 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.22 (dd,  
J=4.40, 1.40 Hz, 1 H) 8.32 (m, 1 H)。

#### 実施例 5 (44)

15 (13 E, 15 α)-19-フェノキシ-15-ヒドロキシ-5-(4-ブ  
トキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,  
20-ペンタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.98 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.90 (m, 3H), 5.81 (dd, J = 15.0, 5.7  
Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 15.0, 8.4 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.93  
20 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.42 (m, 3H), 2.31 (m, 3H), 2.12 (d, J = 5.1 Hz,  
1H), 1.78 (m, 5H), 1.50 (m, 6H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 5 (45)

(13 E, 15 α)-20-フェノキシ-15-ヒドロキシ-5-(4-ブ  
25 トキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4-  
テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.99 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.90 (m, 3H), 5.82 (dd, J = 15.0, 5.7 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 15.0, 8.4 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.42 (m, 3H), 2.31 (m, 3H), 2.04 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.78 (m, 5H), 1.50 (m, 8H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

5

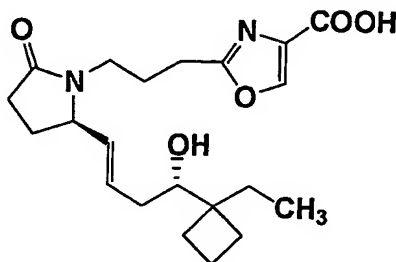
#### 実施例 6 (1) ~ 6 (92)

実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 5 (1) ~ 5 (45) で製造した化合物またはその代わりに相当するエステルを用いて、実施例 2 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

10

#### 実施例 6 (1)

(13E, 16 $\alpha$ )-17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシオキサゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノール-8-アザプロスト-13-エン



15

TLC: R<sub>f</sub> 0.10 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.21 (s, 1H), 5.82 (dt, J = 15.3, 7.2 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 3.49 (dt, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 3.16 (ddd, J = 14.1, 8.1, 6.0 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.52-2.16 (m, 4H), 2.15-1.90 (m, 5H), 1.90-1.56 (m, 6H), 1.44 (m, 1H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

20

## 実施例 6 (2)

5- (4-カルボキシチアゾール-2-イル) -9-オキソ-14, 15-  
 (1, 4-インターフェニレン) -1, 2, 3, 4-テトラノール-5-チア  
 -8-アザプロスタン

5 TLC: Rf 0.55 (塩化メチレン: メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.07 (s, 1H), 7.16-7.01 (m, 4H), 3.98-3.83 (m, 1H), 3.73-3.62  
 (m, 1H), 3.50-3.19 (m, 4H), 2.71-2.01 (m, 8H), 1.82-1.51 (m, 4H), 1.39-1.18 (m, 6H),  
 0.93-0.78 (m, 3H)。

## 10 実施例 6 (3)

(13E) -5- (4-カルボキシチアゾール-2-イル) -9-オキソ-  
 1, 2, 3, 4, 18, 19, 20-ヘプタノール-5-チア-8-アザプロ  
 スト-13-エン

TLC: Rf 0.42 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.09 (s, 1H), 5.71 (dt, J = 15.3, 6.9 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 15.3,  
 8.7 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.82 (ddd, J = 15.3, 9.0, 5.7 Hz, 1H), 3.50 (ddd, J = 15.3,  
 9.6, 5.7 Hz, 1H), 3.41-3.22 (m, 2H), 2.55-2.17 (m, 3H), 2.17-1.98 (m, 2H), 1.75 (m,  
 1H), 1.41 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

## 20 実施例 6 (4)

(13E) -5- (4-カルボキシチアゾール-2-イル) -9-オキソ-  
 1, 2, 3, 4, 19, 20-ヘキサノール-5-チア-8-アザプロスト-  
 13-エン

TLC: Rf 0.39 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.09 (s, 1H), 5.72 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 15.3,  
 9.0 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.81 (ddd, J = 15.3, 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.50 (ddd, J = 15.3,

9.6, 5.7 Hz, 1H), 3.42-3.22 (m, 2H), 2.44-2.25 (m, 3H), 2.25-2.01 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.44-1.32 (m, 4H), 0.90 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

#### 実施例 6 (5)

- 5 (13 E, 16  $\alpha$ ) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-3, 6-(1, 4-インターフェニレン) - 9-オキソ-4, 5, 20-トリノル-3-オキサ-8-アザプロスト-13-エン酸

TLC: Rf 0.30 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.55-2.50 (m, 13H), 2.65-2.85 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 3.65-3.80 (m, 2H), 4.00-5.00 (br, 2H), 4.63 (s, 2H), 5.20 (dd, J = 15.0, 9.0 Hz, 1H), 5.60 (dt, J = 15.0, 7.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 2H)。

#### 実施例 6 (6)

- 15 (2 E, 13 E, 16  $\alpha$ ) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-3, 6-(1, 4-インターフェニレン) - 9-オキソ-4, 5, 20-トリノル-8-アザプロスト-2, 13-ジエン酸

TLC: Rf 0.48 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

- 20 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.55-2.50 (m, 13H), 2.75-2.95 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 3.70-3.90 (m, 2H), 5.29 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 5.68 (dt, J = 15.3, 7.5 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 15.9 Hz, 1H)。

#### 実施例 6 (7)

- 25 (13 E, 16  $\alpha$ ) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-1, 7-(2, 5-インターチエニレン) - 9-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 20

－ヘキサノール－８－アザプロスト－１３－エン酸

TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.55-2.60 (m, 13H), 3.00-4.50 (br, 2H), 3.57 (dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.20 (d, J = 15.0 Hz, 1H),  
 5 4.94 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 15.3, 9.3 Hz, 1H), 5.80 (dt, J = 15.3, 7.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 3.0 Hz, 1H)。

#### 実施例 6 (8)

(13E)－５－（４－カルボキシチアゾール－２－イル）－９－オキソ－  
 10 １，２，３，４－テトラノール－５－チア－８－アザプロスト－１３－エン

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.08 (s, 1H), 5.72 (dt, J = 15.0, 6.9 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 15.0, 8.7 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.81 (ddd, J = 13.5, 9.6, 6.0 Hz, 1H), 3.50 (ddd, J = 13.5, 9.6, 5.1 Hz, 1H), 3.40-3.21 (m, 2H), 2.55-2.14 (m, 3H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.75 (m,  
 15 1H), 1.45-1.20 (m, 8H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

#### 実施例 6 (9)

(13E)－５－（４－カルボキシチアゾール－２－イル）－９－オキソ－  
 20 ２０－メチル－１，２，３，４－テトラノール－５－チア－８－アザプロスト  
 －１３－エン

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.09 (s, 1H), 5.71 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.81 (ddd, J = 13.5, 9.6, 5.7 Hz, 1H), 3.49 (ddd, J = 13.5, 9.6, 5.7 Hz, 1H), 3.42-3.20 (m, 2H), 2.54-2.15 (m, 3H), 2.14-1.99 (m, 2H), 1.75 (m,  
 25 1H), 1.45-1.17 (m, 10H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

## 実施例 6 (10)

(13E, 15 $\alpha$ ) - 15-ヒドロキシ-1, 6-(1, 4-インターフェニレン)-9-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸

5 TLC: Rf 0.51 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (d6-dmsO) :  $\delta$  7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.62 (dd, J = 15.6, 6.3 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.00-3.84 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.89-2.66 (m, 2H), 2.30-2.00 (m, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.50-1.15 (m, 8H), 0.81 (t, J = 6.3 Hz, 3H)。

10

## 実施例 6 (11)

(13E, 15 $\alpha$ ) - 15-ヒドロキシ-1, 5-(2, 5-インターチエニレン)-9-オキソ-2, 3, 4-トリノール-8-アザプロスト-13-エン酸

15 TLC: Rf 0.44 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.69 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.49 (ddd, J = 15.3, 8.4, 1.0 Hz, 1H), 4.20-3.99 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.85 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.52-2.17 (m, 3H), 2.00-1.70 (m, 3H), 1.61-1.20 (m, 8H), 0.89 (t, J = 6.3 Hz, 3H)。

20

## 実施例 6 (12)

(13E, 15 $\alpha$ ) - 15-ヒドロキシ-9-オキソ-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸

TLC: Rf 0.49 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  5.73 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.53 (ddd, J = 15.3, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.78-2.20 (m, 9H), 2.00-1.70 (m, 3H),

1.62-1.21 (m, 8H), 0.90 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

#### 実施例 6 (1 3)

5 - (4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 9-オキソ-1, 2, 3,  
 5 4, 20-ペンタノール-5-チア-8-アザプロスタン  
 TLC: Rf 0.37 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.09 (s, 1H), 3.94 (ddd, J = 13.2, 9.3, 5.1 Hz, 1H), 3.65 (m, 1H),  
 3.54-3.25 (m, 3H), 2.52-2.28 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.82-1.62 (m, 2H), 1.46-1.02 (m,  
 11H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

10

#### 実施例 6 (1 4)

(1 3 E, 1 5 α) - 20-エチル-15-ヒドロキシ-5-(4-カルボ  
 キシチアゾール-2-イル) - 9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノール-  
 5-チア-8-アザプロスト-13-エン  
 15 TLC: Rf 0.10 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.10 (s, 1H), 5.79 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 15.3,  
 8.7 Hz, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 4.0-3.1 (br), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.55-3.30 (m, 3H),  
 2.56-2.20 (m, 3H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.62-1.42 (m, 2H), 1.42-1.20 (m, 10H), 0.90  
 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

20

#### 実施例 6 (1 5)

(1 3 E, 1 5 α) - 20-メチル-15-ヒドロキシ-5-(4-カルボ  
 キシチアゾール-2-イル) - 9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノール-  
 5-チア-8-アザプロスト-13-エン  
 25 TLC: Rf 0.20 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.09 (s, 1H), 5.79 (dd, J = 15.6, 6.0 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 15.6,

9.0 Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.90-3.70 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 3H), 2.50-2.20 (m, 3H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.60 -1.40 (m, 2H), 1.40-1.15 (m, 8H), 0.95-0.80 (m, 3H)。

#### 実施例 6 (16)

5 (13E, 15 $\alpha$ ) - 20-n-プロピル-15-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.23 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 = 90:10:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.09 (s, 1H), 5.79 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.90-3.70 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 3H), 2.50-2.20 (m, 3H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.60 -1.40 (m, 2H), 1.40-1.15 (m, 12H), 0.90-0.80 (m, 3H)。

#### 実施例 6 (17)

(13Z) - 5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.34 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9:1:0.1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.08 (s, 1H), 5.67 (dt, J = 10.8, 7.8 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 10.8, 9.6 Hz, 1H), 4.49 (dt, J = 9.6, 7.2 Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.42-3.23 (m, 2H), 2.54-2.32 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.17 -2.01 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.45-1.20 (m, 6H), 0.90 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

#### 実施例 6 (18)

(13Z) - 16-オキサ-17, 17-ジメチル-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 9-オキソ-1, 2, 3, 4, 19, 20-ヘキサノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.08 (s, 1H), 5.84 (dt, J = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 5.41 (ddt, J = 10.8, 9.9, 1.5 Hz, 1H), 4.62 (dt, J = 9.9, 7.2 Hz, 1H), 4.07 (ddd, J = 11.7, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 3.94 (ddd, J = 11.7, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.60-3.38 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.56-2.18 (m, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.23 (s, 9H)。

#### 実施例 6 (19)

(13E) - 16-オキサ-17, 17-ジメチル-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 19, 20-ヘキサノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.08 (s, 1H), 5.83 (dt, J = 15.3, 5.1 Hz, 1H), 5.55 (ddt, J = 15.3, 9.0, 1.5 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 2H), 3.83 (dt, J = 13.8, 7.8 Hz, 1H), 3.50 (dt, J = 13.8, 7.8 Hz, 1H), 3.32 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.55-2.17 (m, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.21 (s, 9H)。

#### 実施例 6 (20)

(13E, 15 $\alpha$ ) - 19-フェニル-15-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC : Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.09 (s, 1H), 7.36-7.10 (m, 5H), 5.79 (dd, J = 15.0, 5.7 Hz, 1H), 5.60-5.15 (m, 1H), 4.22-4.10 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.47-3.28 (m, 3H), 2.64-2.18 (m, 5H), 1.82-1.23 (m, 7H)。

#### 実施例 6 (21)

(13E, 15 $\alpha$ ) - 20-フェニル-15-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.34 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.09 (s, 1H), 7.36-7.12 (m, 5H), 5.78 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.55-3.27 (m, 3H), 2.65-2.20 (m, 5H), 1.85-1.23 (m, 9H).

#### 実施例6 (22)

- 10 (13E, 15 $\alpha$ ) - 20-ベンジル-15-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.35 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

- NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.09 (s, 1H), 7.37-7.12 (m, 5H), 5.78 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H),  
15 5.55 (ddd, J = 15.3, 8.7, 1.2 Hz, 1H), 4.20-4.08 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.55-3.27 (m, 3H), 2.64-2.20 (m, 5H), 1.86-1.21 (m, 11H).

#### 実施例6 (23)

- (13E, 16 $\alpha$ ) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-1, 6-(1, 3-インターフェニレン)-9-オキソ-2, 3, 4, 5, 20-ペンタノール-8-アザプロスト-13-エン酸

TLC: Rf 0.41 (酢酸エチル: 酢酸 = 100 : 1) ;

- NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.92 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.44 (m, 1H), 1.55-2.50 (m, 13H), 2.75-3.00 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 3.70-3.90 (m, 2H), 5.28  
25 (dd, J = 15.0, 9.0 Hz, 1H), 5.79 (dt, J = 15.0, 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.92-8.00 (m, 2H).

## 実施例 6 (24)

(15 $\alpha$ ) - 15 - ヒドロキシ - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イ  
 ル) - 9 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロ  
 5    スタン

TLC: Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.08 (s, 1H), 3.95-3.23 (m, 6H), 2.55-2.06 (m, 3H), 1.94 (m,  
 1H), 1.78-1.60 (m, 2H), 1.59-1.00 (m, 10H), 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

## 10 実施例 6 (25)

(15 $\alpha$ ) - 15 - ヒドロキシ - 1, 6 - (1, 4 - インターフェニレン)  
 - 9 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラノール - 8 - アザプロスタン酸

TLC: Rf 0.21 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

15    NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.97 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.82  
 (m, 1H), 3.60-3.30 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.01-2.80 (m, 2H), 2.45-2.21 (m, 2H),  
 2.08 (m, 1H), 1.80-1.20 (m, 13H), 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

## 実施例 6 (26)

(13E) - 17, 17 - ジメチル - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2  
 20    - イル) - 9 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 19, 20 - ヘキサノール - 5 - チ  
 ア - 8 - アザプロスト - 13 - エン

TLC: Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

25    NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.08 (s, 1H), 5.73 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 15.3,  
 9.0 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.83 (ddd, J = 13.5, 9.0, 6.3 Hz, 1H), 3.49 (ddd, J = 13.5,  
 9.6, 6.0 Hz, 1H), 3.39-3.21 (m, 2H), 2.54- 2.15 (m, 3H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.75 (m,  
 1H), 1.30-1.20 (m, 2H), 0.89 (s, 9H)。

## 実施例 6 (27)

(13E) - 17, 17-ジメチル-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.35 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9:1:0.1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.09 (s, 1H), 5.72 (dt, J = 15.0, 6.9 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 15.0, 8.7 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.82 (ddd, J = 13.5, 9.0, 6.9 Hz, 1H), 3.49 (ddd, J = 13.5, 9.9, 6.0 Hz, 1H), 3.40-3.24 (m, 2H), 2.54-2.15 (m, 3H), 2.10-1.93 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.29-1.16 (m, 4H), 0.98-0.75 (m, 9H)。

## 実施例 6 (28)

(13E, 15 $\alpha$ ) - 19-フェニル-15-ヒドロキシ-9-オキソ-20-ノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸

15 TLC: Rf 0.24 (塩化メチレン: メタノール = 9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.30-7.23 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 3H), 5.71 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.20-4.06 (m, 2H), 3.72-3.58 (m, 1H), 3.14-3.00 (m, 1H), 2.70-2.16 (m, 11H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 7H)。

## 20 実施例 6 (29)

(13E, 15 $\alpha$ ) - 20-フェニル-15-ヒドロキシ-9-オキソ-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸

TLC: Rf 0.24 (塩化メチレン: メタノール = 9:1);

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.30-7.23 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 3H), 5.72 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 15.3, 8.1 Hz, 1H), 4.20-4.06 (m, 2H), 3.72-3.58 (m, 1H), 3.16-3.04 (m, 1H), 2.72-2.16 (m, 11H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.80-1.24 (m, 9H)。

## 実施例 6 (30)

(13E, 15 $\alpha$ ) - 20-ベンジル-15-ヒドロキシ-9-オキソ-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸

- 5 TLC: Rf 0.24 (塩化メチレン: メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.30-7.23 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 3H), 5.73 (dd, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 5.51 (ddd, J = 15.3, 8.1, 0.9 Hz, 1H), 4.20-4.06 (m, 2H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.16-3.04 (m, 1H), 2.72-2.16 (m, 11H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 11H)。

## 10 実施例 6 (31)

14-オキサ-14-フェニル-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.35 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.08 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 8.4, 7.5 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 9.9, 3.6 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.96 (m, 1H)。

## 20 実施例 6 (32)

14-オキサ-14-(3, 5-ジクロロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.41 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

- 25 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.11 (s, 1H), 6.98 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.31 (dd, J = 9.9, 3.0 Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.98 (dd, J = 9.9, 3.0 Hz, 1H), 3.90 (m,

1H), 3.68 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.97 (m, 1H)。

#### 実施例 6 (33)

- 5 (13E, 16 $\alpha$ ) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-6-(4-カルボキシチアゾール-2-イルスルフォニル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 5, 20-ヘキサノル-8-アザプロスト-13-エン
- TLC: Rf 0.14 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90:10:1) ;
- NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.55-2.20 (m, 10H),
- 10 2.20-2.55 (m, 4H), 3.60-4.00 (m, 5H), 4.00-4.40 (m, 2H), 5.41 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 5.96 (dt, J = 15.3, 7.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H)。

#### 実施例 6 (34)

- 14-オキサ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ
- 15 -1, 2, 3, 4, 19, 20-ヘキサノル-5-チア-8-アザプロスタン
- ン
- TLC: Rf 0.25 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9:1:0.1) ;
- NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.08 (s, 1H), 3.96-3.69 (m, 3H), 3.58-3.38 (m, 5H), 3.29 (m, 1H), 2.56-2.29 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.42-1.24 (m,
- 20 2H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 6 (35)

- 17, 17-プロパノ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9,
- 16-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザ
- 25 プロスタン
- TLC: Rf 0.43 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90:10:1) ;



1H), 3.68 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.97 (m, 1H)。

#### 実施例 6 (33)

5 (13E, 16 $\alpha$ ) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-6-(4-カルボキシチアゾール-2-イルスルフォニル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 5, 20-ヘキサノル-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.14 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.44 (m, 1 H), 1.55-2.20 (m, 10 H),  
10 2.20-2.55 (m, 4 H), 3.60-4.00 (m, 5 H), 4.00-4.40 (m, 2 H), 5.41 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1 H), 5.96 (dt, J = 15.3, 7.2 Hz, 1 H), 8.54 (s, 1 H)。

#### 実施例 6 (34)

14-オキサー-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ  
15 -1, 2, 3, 4, 19, 20-ヘキサノル-5-チア-8-アザプロスタン  
ン

TLC: Rf 0.25 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.08 (s, 1H), 3.96-3.69 (m, 3H), 3.58-3.38 (m, 5H), 3.29 (m, 1H), 2.56-2.29 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.42-1.24 (m,  
20 2H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 6 (35)

17, 17-プロパノ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9,  
16-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザ  
25 プロスタン

TLC: Rf 0.43 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.75 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.30-2.00 (m, 11 H), 2.10-2.55 (m, 7 H), 3.25-3.55 (m, 3 H), 3.67 (m, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 8.09 (s, 1 H)。

#### 実施例 6 (36)

5 (13E) - 17-オキサ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)  
-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザブ  
ロスト-13-エン

TLC : Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.08 (s, 1H), 5.77 (dt, J = 15.3, 6.9 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 15.3,  
10 8.7 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.63-3.42 (m, 5H), 3.38-3.28 (m, 2H), 2.55-  
2.17 (m, 5H), 1.76 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 6 (37)

(13E) - 16-オキサ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)  
15 -9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザブ  
ロスト-13-エン

TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.09 (s, 1H), 5.83 (dt, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 5.57 (ddt, J = 15.3,  
8.7, 1.2 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.98 (dd, J = 5.4, 1.2 Hz, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.55-  
20 3.26 (m, 5H), 2.55-2.17 (m, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.68-1.53 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.2  
Hz, 3H)。

#### 実施例 6 (38)

13-(N-(フェニルスルフォニル)アミノ)-5-(4-カルボキシチ  
25 アゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 14, 15, 16,  
17, 18, 19, 20-ウンデカノル-5-チア-8-アザブロスタン

TLC : Rf 0.22 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  2.00-2.25 (m, 2 H), 2.38 (m, 1 H), 2.60 (m, 1 H), 3.00-3.42 (m, 5 H), 3.90-4.02 (m, 2 H), 6.19 (t, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.45-7.60 (m, 3 H), 7.86 (m, 2 H), 8.09 (s, 1 H)。

5

実施例 6 (39)

13 - (N - (ベンジルスルフォニル) アミノ) - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 9 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 - ウンデカノール - 5 - チア - 8 - アザプロスタン

10 TLC : Rf 0.27 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.90-2.18 (m, 2 H), 2.31 (m, 1 H), 2.51 (m, 1 H), 2.95-3.40 (m, 5 H), 3.76 (m, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 4.31 (s, 2 H), 5.72 (t, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.30-7.40 (m, 3 H), 7.40-7.45 (m, 2 H), 8.12 (s, 1 H)。

15 実施例 6 (40)

(13E) - 19 - フェニル - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 9 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 20 - ペンタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.08 (s, 1H), 7.36-7.23 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 5.69 (dt, J = 15.0, 6.6 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 15.0, 8.7 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.38-3.18 (m, 2H), 2.61 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.53-2.29 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.13-1.98 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.48-1.34 (m, 4H)。

25 実施例 6 (41)

5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 9, 13 - ジオキソ - 1,

2, 3, 4, 20-ペンタノール-5-チア-8, 14-ジアザプロスタノ

TLC: Rf 0.17 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.11 (s, 1H), 7.16 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.53-3.23 (m, 5H), 2.72 (m, 1H), 2.47-2.03 (m, 3H), 1.52-1.35 (m, 2H), 1.34-1.10 (m, 4H), 0.82 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

#### 実施例 6 (4 2)

(1 3 E) - 16-ヒドロキシ-5- (4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.28 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.92 (t, J = 6.30 Hz, 3 H) 1.41 (m, 4 H) 1.74 (m, 1 H) 2.30 (m, 5 H) 3.52 (m, 5 H) 4.10 (m, 1 H) 4.52 (br. s., 2 H) 5.37 (m, 1 H) 5.82 (m, 1 H) 8.07 (s, 1 H)。

15

#### 実施例 6 (4 3)

13- (N-メチル-N- (ベンジルスルフォニル) アミノ) - 5- (4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 9-オキソ-1, 2, 3, 4, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20-ウンデカノール-5-チア-8-アザプロスタノ

TLC: Rf 0.33 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.89 (m, 1 H) 2.06 (m, 1 H) 2.29 (m, 1 H) 2.44 (m, 1 H) 2.76 (dd, J = 14.30, 7.80 Hz, 1 H) 2.85 (s, 3 H) 3.02 (dd, J = 14.30, 4.40 Hz, 1 H) 3.20 (m, 1 H) 3.34 (m, 2 H) 3.72 (m, 1 H) 3.90 (m, 1 H) 4.30 (s, 2 H) 7.39 (s, 5 H) 8.10 (s, 1 H)。

25

## 実施例 6 (44)

14-オキサ-14-(ピリジン-3-イル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン

5 TLC: Rf 0.32 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.09 (m, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 2.43 (ddd, J=16.80, 9.90, 5.70 Hz, 1 H) 2.62 (ddd, J=16.80, 10.00, 6.90 Hz, 1 H) 3.23 (m, 1 H) 3.47 (m, 1 H) 3.68 (m, 1 H) 3.84 (m, 1 H) 4.17 (m, 2 H) 4.88 (m, 1 H) 6.64 (br. s., 1 H) 7.31 (m, 2 H) 8.03 (s, 1 H) 8.22 (m, 1 H) 8.58 (m, 1 H)。

10

## 実施例 6 (45)

14-オキサ-14-(2, 5-ジクロロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン

15 TLC: Rf 0.44 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.94 (m, 1 H) 2.29 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.68 (m, 1 H) 3.28 (m, 1 H) 3.55 (m, 1 H) 3.81 (m, 1 H) 3.99 (m, 2 H) 4.15 (m, 1 H) 4.30 (dd, J=9.89, 2.47 Hz, 1 H) 6.93 (m, 2 H) 7.29 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

## 20 実施例 6 (46)

14-オキサ-14-(2, 4, 5-トリクロロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.44 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.96 (m, 1 H) 2.37 (m, 2 H) 2.69 (m, 1 H) 3.27 (m, 1 H) 3.53 (m, 1 H) 3.77 (m, 1 H) 3.97 (m, 2 H) 4.13 (m, 1 H) 4.37 (dd, J=9.89, 2.47 Hz, 1 H) 7.07

(s, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

#### 実施例 6 (47)

14-オキサ-14-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.40 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.97 (m, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.59 (m, 1 H) 3.28 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.70 (m, 1 H) 3.94 (m, 2 H) 4.08 (m, 1 H) 4.25 (m, 1 H) 6.76 (dd, J=8.80, 2.70 Hz, 1 H) 7.02 (d, J=2.70 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

#### 実施例 6 (48)

14-オキサ-14-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.38 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.01 (m, 1 H) 2.28 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.59 (m, 1 H) 3.39 (m, 1 H) 3.52 (m, 1 H) 3.70 (m, 1 H) 4.10 (m, 3 H) 4.38 (dd, J=9.90, 3.00 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

#### 実施例 6 (49)

14-オキサ-14-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.36 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.97 (m, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.59 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.71 (m, 1 H) 3.94 (m, 2 H) 4.07 (m, 1 H) 4.18 (m, 1 H) 6.59 (m, 1 H) 6.73 (m, 1 H) 7.07 (m, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

5 実施例 6 (50)

14-オキサ-14-(2-ニトロ-3-メチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン  
TLC: Rf 0.33 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90:10:1) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.84 (m, 1 H) 2.32 (m, 1 H) 2.32 (s, 3 H) 2.48 (m, 2 H) 3.27 (m, 1 H) 3.45 (m, 1 H) 3.69 (m, 1 H) 3.96 (m, 1 H) 4.10 (m, 2 H) 4.23 (m, 1 H) 6.87 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 7.32 (t, J=8.10 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H)。

実施例 6 (51)

15 14-オキサ-14-(3-クロロ-4-ホルミルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン  
TLC: Rf 0.56 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90:10:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.00 (m, 1 H) 2.29 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.61 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.69 (m, 1 H) 3.94 (m, 1 H) 4.12 (m, 2 H) 4.40 (m, 1 H) 6.91 (m, 1 H) 6.98 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 10.32 (s, 1 H)。

実施例 6 (52)

14-オキサ-14-(4-ニトロ-3-メチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.51 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.00 (m, 1 H) 2.29 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.62 (m, 1 H) 2.62 (s, 3 H) 3.29 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.70 (m, 1 H) 3.94 (m, 1 H) 4.11 (m, 2 H) 4.36 (m, 1 H) 6.81 (m, 2 H) 8.07 (m, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

5

#### 実施例 6 (53)

14-オキサ-14-(3-ニトロ-2-メチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン

10 TLC: Rf 0.47 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.02 (m, 1 H) 2.33 (m, 1 H) 2.33 (s, 3 H) 2.47 (m, 1 H) 2.62 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.50 (m, 1 H) 3.72 (m, 1 H) 3.96 (m, 1 H) 4.14 (m, 2 H) 4.29 (dd, J=9.60, 3.00 Hz, 1 H) 7.07 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.27 (t, J=8.20 Hz, 1 H) 7.44 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

15

#### 実施例 6 (54)

14-オキサ-14-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン

20 TLC: Rf 0.51 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.95 (m, 1 H) 2.33 (m, 2 H) 2.33 (s, 3 H) 2.59 (m, 1 H) 3.27 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.74 (m, 1 H) 3.92 (m, 2 H) 4.06 (m, 1 H) 4.16 (dd, J=9.60, 3.00 Hz, 1 H) 6.66 (dd, J=8.80, 2.70 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=2.70 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

25

#### 実施例 6 (55)

14-オキサ-14-(3-ニトロ-4-メチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン  
TLC: Rf 0.56 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.02 (m, 1 H) 2.35 (m, 2 H) 2.51 (s, 3 H) 2.63 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.70 (m, 1 H) 3.93 (m, 1 H) 4.10 (m, 2 H) 4.41 (dd, J=10.03, 2.88 Hz, 1 H) 5.66 (br. s., 1 H) 7.06 (dd, J=8.38, 2.61 Hz, 1 H) 7.24 (d, J=8.52 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

10 実施例 6 (56)

14-オキサ-14-(3-ブロモフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン  
TLC: Rf 0.46 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.96 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.60 (m, 1 H) 3.28 (ddd, J=13.40, 10.16, 5.36 Hz, 1 H) 3.49 (ddd, J=13.40, 10.16, 5.22 Hz, 1 H) 3.72 (m, 1 H) 4.01 (m, 3 H) 4.22 (dd, J=9.89, 3.02 Hz, 1 H) 6.82 (td, J=4.60, 2.34 Hz, 1 H) 7.10 (m, 3 H) 8.09 (s, 1 H)。

20 実施例 6 (57)

14-オキサ-14-(2, 3-ジメチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン  
TLC: Rf 0.48 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

- 25 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.97 (m, 1 H) 2.11 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.27 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.63 (m, 1 H) 3.26 (ddd, J=13.40, 10.16, 5.49 Hz, 1 H) 3.52 (ddd, J=13.40,

10.16, 5.22 Hz, 1 H) 3.88 (m, 3 H) 4.17 (m, 2 H) 6.68 (d, J=8.52 Hz, 1 H) 6.81 (d, J=7.69 Hz, 1 H) 7.05 (t, J=7.97 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

#### 実施例 6 (58)

- 5 14-オキサ-14-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン  
TLC: Rf 0.47 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.94 (m, 1 H) 2.34 (m, 2 H) 2.34 (s, 6 H) 2.59 (m, 1 H) 3.27  
10 (ddd, J=13.32, 10.03, 5.22 Hz, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.74 (m, 1 H) 3.91 (m, 2 H) 4.12 (m, 2 H) 6.62 (s, 2 H) 8.08 (s, 1 H)。

#### 実施例 6 (59)

- 14-オキサ-14-(ナフタレン-2-イル)-5-(4-カルボキシチ  
15 アゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン  
TLC: Rf 0.44 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.01 (m, 1 H) 2.28 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.64 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.52 (m, 1 H) 3.80 (m, 1 H) 3.94 (m, 1 H) 4.12 (m, 2 H) 4.32 (m, 1 H) 7.12 (m,  
20 2 H) 7.36 (td, J=7.49, 1.24 Hz, 1 H) 7.46 (td, J=7.55, 1.37 Hz, 1 H) 7.75 (m, 3 H) 8.06 (s, 1 H)。

#### 実施例 6 (60)

- 14-オキサ-14-(2-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)  
25 -5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノール-5-チア-8-アザ

## プロスタノ

TLC: Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.95 (m, 1 H) 2.28 (m, 1 H) 2.44 (m, 1 H) 2.61 (m, 1 H) 3.35 (ddd, J=13.40, 10.10, 5.40 Hz, 1 H) 3.52 (ddd, J=13.40, 10.10, 5.40 Hz, 1 H) 3.72 (m, 1 H) 4.09 (m, 3 H) 4.33 (dd, J=9.48, 2.88 Hz, 1 H) 7.17 (m, 3 H) 8.09 (s, 1 H)。

## 実施例 6 (6 1)

14-オキサ-14-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタノ

TLC: Rf 0.45 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.93 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.28 (s, 6 H) 2.42 (m, 1 H) 2.59 (m, 1 H) 3.27 (m, 1 H) 3.51 (m, 1 H) 3.95 (m, 5 H) 6.50 (s, 2 H) 6.64 (s, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

15

## 実施例 6 (6 2)

14-オキサ-14-(3, 4, 5-トリメチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタノ

20 TLC: Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.92 (m, 1 H) 2.10 (s, 3 H) 2.20 (m, 1 H) 2.25 (s, 6 H) 2.42 (m, 1 H) 2.58 (m, 1 H) 3.26 (m, 1 H) 3.51 (m, 1 H) 3.96 (m, 5 H) 6.55 (s, 2 H) 8.07 (s, 1 H)。

## 25 実施例 6 (6 3)

14-オキサ-14-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イ

ル) - 5 - (4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.42 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.76 (m, 4 H) 1.97 (m, 1 H) 2.27 (m, 1 H) 2.58 (m, 6 H) 3.23 (m, 1 H) 3.51 (m, 1 H) 3.96 (m, 5 H) 6.61 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 6.74 (d, J=7.42 Hz, 1 H) 7.06 (t, J=7.97 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H)。

#### 実施例 6 (64)

- 10 14-オキサ-14-(4-アセチル-3-メチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.42 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

- NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.97 (m, 1 H) 2.45 (m, 3 H) 2.55 (s, 6 H) 3.27 (m, 1 H) 3.49 (m, 15 1 H) 3.74 (m, 1 H) 3.93 (m, 1 H) 4.08 (m, 2 H) 4.24 (m, 1 H) 6.74 (m, 2 H) 7.74 (d, J=9.34 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

#### 実施例 6 (65)

- 20 14-オキサ-14-(ナフタレン-1-イル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.43 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

- NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.07 (m, 1 H) 2.35 (m, 1 H) 2.51 (m, 1 H) 2.70 (m, 1 H) 3.26 (m, 1 H) 3.55 (m, 1 H) 3.92 (m, 2 H) 4.23 (m, 2 H) 4.36 (m, 1 H) 6.82 (m, 1 H) 7.37 (m, 25 1 H) 7.50 (m, 3 H) 7.82 (m, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.09 (m, 1 H)。

## 実施例 6 (66)

14-オキサ-14-(2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-  
 5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3,  
 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザ  
 5 プロスタン

TLC: Rf 0.42 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.96 (m, 1 H) 2.38 (m, 2 H) 2.69 (m, 1 H) 3.31 (m, 1 H) 3.55 (m,  
 1 H) 3.81 (m, 1 H) 4.11 (m, 3 H) 4.33 (m, 1 H) 7.14 (m, 1 H) 7.34 (m, 2 H) 8.08 (s, 1  
 H)。

10

## 実施例 6 (67)

14-オキサ-14-(3-メチルフェニル)-5-(4-カルボキシチア  
 ザール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 1  
 8, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン

15 TLC: Rf 0.49 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.95 (m, 1 H) 2.25 (s, 1 H) 2.33 (s, 3 H) 2.43 (m, 1 H) 2.60 (m,  
 1 H) 3.15 (br. s., 1 H) 3.28 (m, 1 H) 3.51 (m, 1 H) 3.76 (m, 1 H) 3.94 (m, 2 H) 4.12  
 (m, 2 H) 6.68 (m, 2 H) 6.81 (m, 1 H) 7.17 (t, J=7.69 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

## 20 実施例 6 (68)

14-オキサ-14-(4-メチルフェニル)-5-(4-カルボキシチア  
 ザール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 1  
 8, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.47 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.94 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 2.42 (ddd, J=16.80,  
 10.00, 6.00 Hz, 1 H) 2.59 (ddd, J=16.80, 10.00, 6.90 Hz, 1 H) 3.28 (ddd, J=13.20,

10.20, 5.40 Hz, 1 H) 3.50 (ddd, J=13.20, 10.20, 5.40 Hz, 1 H) 3.77 (ddd, J=13.20, 10.20, 5.40 Hz, 1 H) 3.93 (m, 2 H) 4.10 (m, 2 H) 6.77 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 7.09 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 8.08 (s, 1 H)。

5 実施例 6 (69)

14-オキサ-14-(2, 3, 5-トリクロロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン  
TLC: Rf 0.55 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.95 (m, 1 H) 2.30 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.68 (m, 1 H) 3.26 (m, 1 H) 3.54 (m, 1 H) 3.78 (m, 1 H) 3.99 (m, 2 H) 4.15 (m, 1 H) 4.32 (m, 1 H) 6.88 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=2.20, 0.55 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

実施例 6 (70)

- 15 14-オキサ-14-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン  
TLC: Rf 0.52 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

- 20 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.96 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.59 (m, 1 H) 3.28 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.70 (m, 1 H) 3.93 (m, 2 H) 4.07 (m, 1 H) 4.21 (m, 1 H) 6.75 (dt, J=9.00, 3.00 Hz, 1 H) 6.94 (dd, J=5.70, 3.00 Hz, 1 H) 7.05 (t, J=9.00 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

実施例 6 (71)

- 25 14-オキサ-14-(2, 3-ジクロロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 1

7, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.41 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.93 (m, 1 H) 2.29 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.67 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.56 (m, 1 H) 3.81 (m, 1 H) 4.12 (m, 4 H) 6.84 (dd, J=7.42, 1.92 Hz, 1 H) 7.14 (m, 2 H) 8.07 (s, 1 H)。

#### 実施例 6 (72)

14-オキサ-14-(3-ニトロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 1

10 8, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.45 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.04 (m, 1 H) 2.29 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.63 (m, 1 H) 3.30 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.69 (m, 1 H) 3.95 (m, 1 H) 4.13 (m, 2 H) 4.45 (m, 1 H) 7.23 (m, 1 H) 7.44 (t, J=8.24 Hz, 1 H) 7.76 (t, J=2.34 Hz, 1 H) 7.85 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

15

#### 実施例 6 (73)

14-オキサ-14-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン

20 TLC: Rf 0.43 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.98 (m, 1 H) 2.27 (m, 1 H) 2.44 (m, 1 H) 2.61 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.71 (m, 1 H) 4.02 (m, 3 H) 4.30 (dd, J=9.75, 2.88 Hz, 1 H) 7.07 (m, 1 H) 7.13 (br. s., 1 H) 7.25 (m, 1 H) 7.41 (t, J=7.97 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

#### 25 実施例 6 (74)

14-オキサ-14-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-5-(4-

カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15,  
16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン  
TLC: Rf 0.43 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.98 (m, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.60 (m, 1 H) 3.29 (m,  
5 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.71 (m, 1 H) 4.02 (m, 3 H) 4.24 (dd, J=9.89, 3.02 Hz, 1 H) 6.75  
(br. s., 1 H) 6.84 (m, 2 H) 7.30 (t, J=8.24 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

#### 実施例 6 (75)

14-オキサ-14-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(4-  
10 カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15,  
16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン  
TLC: Rf 0.43 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.92 (m, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.65 (m, 1 H) 3.31 (m,  
1 H) 3.56 (m, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 3.80 (m, 2 H) 4.06 (m, 3 H) 6.75 (dd, J=9.00, 2.70  
15 Hz, 1 H) 6.85 (d, J=9.00 Hz, 1 H) 6.96 (d, J=2.70 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H)。

#### 実施例 6 (76)

14-オキサ-14-(4-クロロ-3-エチルフェニル)-5-(4-カ  
10 ルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 1  
6, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン  
TLC: Rf 0.50 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.21 (t, J=7.50 Hz, 3 H) 1.95 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.43 (m, 1  
H) 2.59 (m, 1 H) 2.70 (q, J=7.50 Hz, 2 H) 3.27 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.73 (m, 1 H)  
4.03 (m, 4 H) 6.66 (dd, J=8.70, 3.00 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=3.00 Hz, 1 H) 7.23 (d,  
25 J=8.70 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

## 実施例 6 (77)

14-オキサ-14-(4-メチルインダン-7-イル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン

5 TLC: Rf 0.52 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.91 (m, 1 H) 2.10 (m, 2 H) 2.20 (s, 3 H) 2.24 (m, 1 H) 2.42 (m, 1 H) 2.60 (m, 1 H) 2.84 (m, 4 H) 3.25 (m, 1 H) 3.52 (m, 1 H) 3.96 (m, 5 H) 6.55 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H)。

## 10 実施例 6 (78)

14-オキサ-14-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.94 (m, 1 H) 2.24 (d, J=1.90 Hz, 3 H) 2.25 (m, J=1.92 Hz, 1 H) 2.42 (m, 1 H) 2.59 (m, 1 H) 3.27 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.75 (m, 1 H) 4.01 (m, 4 H) 6.66 (m, 2 H) 6.91 (t, J=9.00 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

## 実施例 6 (79)

20 14-オキサ-14-(2, 3, 4-トリクロロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.41 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.94 (m, 1 H) 2.36 (m, 2 H) 2.67 (m, 1 H) 3.28 (ddd, J=13.20, 10.40, 5.22 Hz, 1 H) 3.54 (ddd, J=13.20, 10.40, 4.94 Hz, 1 H) 3.80 (m, 1 H) 4.06 (m, 3 H) 4.28 (d d, J=9.75, 2.61 Hz, 1 H) 6.83 (d, J=9.07 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=9.07 Hz, 1

H) 8.08 (s, 1 H)。

#### 実施例 6 (80)

1 4-オキサ-14-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(4-  
5 カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15,  
16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン  
TLC: Rf 0.33 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.94 (m, 1 H) 2.28 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.66 (m, 1 H) 3.31  
(ddd, J=13.20, 10.40, 5.22 Hz, 1 H) 3.55 (ddd, J=13.20, 10.40, 4.94 Hz, 1 H) 3.80 (m,  
10 1 H) 4.01 (m, 2 H) 4.13 (m, 1 H) 4.23 (dd, J=9.60, 1.80 Hz, 1 H) 6.91 (m, 2 H) 7.15  
(dd, J=7.97, 3.02 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

#### 実施例 6 (81)

1 4-オキサ-14-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-5-(4-カ  
15 ルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 1  
6, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン  
TLC: Rf 0.37 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.03 (m, 1 H) 2.29 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.62 (m, 1 H) 3.27  
(ddd, J=13.50, 10.10, 5.36 Hz, 1 H) 3.47 (ddd, J=13.50, 10.10, 5.49 Hz, 1 H) 3.68 (m,  
20 1 H) 3.89 (m, 1 H) 4.10 (m, 2 H) 4.51 (dd, J=9.89, 2.75 Hz, 1 H) 7.09 (dd, J=9.00,  
2.90 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=9.00 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=2.90 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H)。

#### 実施例 6 (82)

1 4-オキサ-14-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-(4-カルボキ  
25 シチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 1  
7, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.93 (m, 1 H) 2.29 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.66 (m, 1 H) 3.29  
 (ddd, J=13.32, 10.40, 5.22 Hz, 1 H) 3.55 (ddd, J=13.32, 10.40, 5.22 Hz, 1 H) 3.80 (m,  
 1 H) 4.00 (m, 2 H) 4.14 (m, 1 H) 4.25 (dd, J=9.60, 1.80 Hz, 1 H) 6.86 (d, J=8.79 Hz,  
 5 1 H) 7.20 (dd, J=8.79, 2.47 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=2.47 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

#### 実施例 6 (83)

14-オキサ-14-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-  
 5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3,  
 10 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザ  
 プロスタン

TLC: Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  2.00 (m, 1 H) 2.27 (m, 1 H) 2.44 (m, 1 H) 2.62 (m, 1 H) 3.29 (m,  
 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.69 (m, 1 H) 4.01 (m, 3 H) 4.33 (dd, J=9.75, 2.88 Hz, 1 H) 7.01  
 15 (dd, J=8.80, 2.90 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=2.90 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.10 (s,  
 1 H)。

#### 実施例 6 (84)

14-オキサ-14-(2, 4-ジメチルフェニル)-5-(4-カルボキ  
 20 シチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 1  
 7, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.95 (m, 1 H) 2.16 (s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.26 (m, 1 H) 2.43 (m,  
 1 H) 2.61 (m, 1 H) 3.25 (ddd, J=13.30, 10.30, 5.22 Hz, 1 H) 3.51 (ddd, J=13.30,  
 25 10.30, 5.22 Hz, 1 H) 3.79 (m, 1 H) 3.95 (m, 2 H) 4.12 (m, 2 H) 6.68 (d, J=8.24 Hz,  
 1 H) 6.95 (m, 2 H) 8.07 (s, 1 H)。

## 実施例 6 (85)

14-オキサ-14-(3-エチルフェニル)-5-(4-カルボキシチア  
ゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 1  
5 8, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.34 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.23 (t, J=7.69 Hz, 3 H) 1.94 (m, 1 H) 2.24 (m, 1 H) 2.42 (m, 1  
H) 2.61 (m, 3 H) 3.27 (ddd, J=13.30, 10.40, 5.49 Hz, 1 H) 3.51 (ddd, J=13.30, 10.40,  
5.22 Hz, 1 H) 3.78 (m, 1 H) 3.94 (m, 2 H) 4.07 (m, 1 H) 4.16 (dd, J=9.60, 3.00 Hz,  
10 1 H) 6.70 (m, 2 H) 6.84 (d, J=7.97 Hz, 1 H) 7.21 (t, J=7.69 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

## 実施例 6 (86)

14-オキサ-14-(3-メチル-4-メチルチオフェニル)-5-(4-  
カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15,  
15 16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.36 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.93 (m, 1 H) 2.38 (m, J=14.28 Hz, 2 H) 2.36 (s, 3 H) 2.40 (s, 3  
H) 2.60 (m, 1 H) 3.26 (ddd, J=13.30, 10.40, 5.22 Hz, 1 H) 3.50 (ddd, J=13.30, 10.40,  
5.36 Hz, 1 H) 3.75 (m, 1 H) 4.04 (m, 4 H) 6.72 (m, 2 H) 7.17 (d, J=7.97 Hz, 1 H)  
20 8.08 (s, 1 H)。

## 実施例 6 (87)

14-オキサ-14-(4-クロロ-3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-  
カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15,  
25 16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン

TLC: Rf 0.36 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.93 (m, 1 H) 2.34 (m, 2 H) 2.34 (s, 6 H) 2.59 (m, 1 H) 3.25 (ddd, J=13.30, 10.50, 5.49 Hz, 1 H) 3.49 (ddd, J=13.30, 10.50, 5.22 Hz, 1 H) 3.76 (m, 1 H) 3.91 (m, 2 H) 4.09 (m, 2 H) 6.61 (s, 2 H) 8.08 (s, 1 H)。

5 実施例 6 (88)

14-オキサ-14-(2, 3, 5-トリフルオロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン  
TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.95 (m, 1 H) 2.28 (m, 1 H) 2.44 (m, 1 H) 2.62 (m, 1 H) 3.31 (m, 1 H) 3.51 (m, 1 H) 3.72 (m, 1 H) 4.05 (m, 3 H) 4.32 (dd, J=9.75, 2.88 Hz, 1 H) 6.55 (m, 2 H) 8.09 (s, 1 H)。

実施例 6 (89)

- 15 14-オキサ-14-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン

TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

- 20 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.98 (m, 1 H) 2.27 (m, 1 H) 2.44 (m, 1 H) 2.60 (m, 1 H) 3.29 (ddd, J=13.30, 10.20, 5.08 Hz, 1 H) 3.48 (ddd, J=13.30, 10.20, 4.94 Hz, 1 H) 3.70 (m, 1 H) 4.01 (m, 3 H) 4.27 (dd, J=9.61, 3.02 Hz, 1 H) 7.08 (m, 3 H) 8.09 (s, 1 H)。

実施例 6 (90)

- 25 14-オキサ-14-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15,

16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタン  
TLC: Rf 0.41 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.96 (m, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.59 (m, 1 H) 3.27  
(ddd, J=13.32, 10.30, 5.22 Hz, 1 H) 3.48 (ddd, J=13.32, 10.30, 5.40 Hz, 1 H) 3.71 (m,  
5 1 H) 3.93 (m, 2 H) 4.08 (m, 1 H) 4.21 (dd, J=9.75, 3.16 Hz, 1 H) 6.64 (m, 1 H) 6.72  
(dd, J=10.44, 2.75 Hz, 1 H) 7.28 (t, J=8.65 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

#### 実施例 6 (91)

(13 E, 15  $\alpha$ ) - 19-フェノキシ-15-ヒドロキシ-5-(4-カル  
10 ボキシチアゾール-2-イル) - 9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペ  
ンタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.22 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.63 (m, 7 H) 2.35 (m, 3 H) 3.39 (m, 3 H) 3.78 (m, 1 H) 3.94 (t,  
J=6.18 Hz, 2 H) 4.18 (m, 2 H) 5.09 (m, 2 H) 5.56 (dd, J=15.38, 8.52 Hz, 2 H) 5.81  
15 (dd, J=15.38, 5.77 Hz, 1 H) 6.89 (m, 3 H) 7.26 (m, 2 H) 8.07 (s, 1 H)。

#### 実施例 6 (92)

(13 E, 15  $\alpha$ ) - 20-フェノキシ-15-ヒドロキシ-5-(4-カル  
10 ボキシチアゾール-2-イル) - 9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノ  
ル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.22 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1) ;

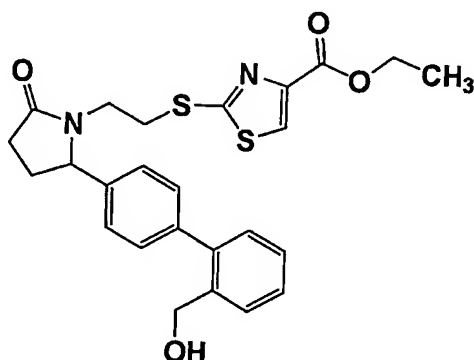
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.47 (m, 6 H) 1.76 (m, 3 H) 2.35 (m, 3 H) 3.38 (m, 3 H) 3.79 (m,  
1 H) 3.94 (t, J=6.32 Hz, 2 H) 4.16 (m, 2 H) 4.76 (m, 2 H) 5.55 (ddd, J=15.31, 8.58,  
0.82 Hz, 1 H) 5.80 (dd, J=15.38, 5.77 Hz, 1 H) 6.91 (m, 3 H) 7.27 (m, 2 H) 8.08 (s,  
25 1 H)。

## 実施例 7 (1) ~ (2)

参考例 11 で製造した化合物の代わりに相当する誘導体を用いて、実施例 3 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

## 5 実施例 7 (1)

2 - (2 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシメチルフェニル) フェニル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) チアゾール - 4 - カルボン酸・エチルエステル



- 10 TLC: Rf 0.11 (酢酸エチル : n - ヘキサン = 3 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.02 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.44-7.32 (m, 4H), 7.30-7.23 (m, 3H), 4.93-4.86 (m, 1H), 4.58 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.51-3.30 (m, 2H), 3.16-3.05 (m, 1H), 2.68-2.45 (m, 3H), 2.03-1.89 (m, 1H), 1.81 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

15

## 実施例 7 (2)

2 - (2 - (2 - (4 - (2 - プロポキシエチル) フェニル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) チアゾール - 4 - カルボン酸・エチルエステル

- 20 TLC: Rf 0.13 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.00 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.79 (m, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.44-3.32 (m, 4H), 3.01 (m, 1H), 2.87 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.64-2.34 (m, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.68-1.48 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

5

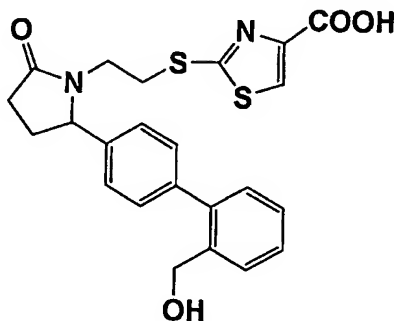
#### 実施例 8 (1) ~ (2)

実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 7 (1) または 7 (2) で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

10

#### 実施例 8 (1)

2 - (2 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシメチルフェニル) フェニル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) チアゾール - 4 - カルボン酸



15 TLC : R<sub>f</sub> 0.16 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.08 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.45-7.32 (m, 4H), 7.29-7.22 (m, 3H), 4.83-4.76 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.37-3.21 (m, 3H), 2.70-2.44 (m, 3H), 2.07-1.94 (m, 1H)。

20 実施例 8 (2)

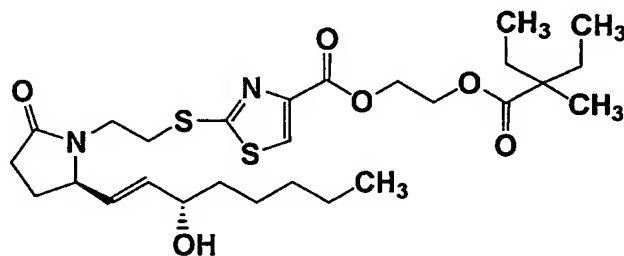
2-((2-(2-(4-(2-プロポキシエチル)フェニル)-5-オキソ  
ピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸

TLC: R<sub>f</sub> 0.27 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.06 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H),  
5 4.67 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.67 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.35-  
3.04 (m, 3H), 2.90 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.70- 2.36 (m, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.69-1.50  
(m, 2H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 9

10 (13E, 15α)-15-ヒドロキシ-5-(4-(2-(2-エチル-  
2-メチルブタノイルオキシ)エトキシカルボニル)チアゾール-2-イル)-  
9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト  
-13-エン



15 実施例 2 (2) で製造した化合物 (312 mg)、2-(2-エチル-2-  
メチルブタノイルオキシ)エタノール (700 mg) およびトリエチルア  
ミン (0.33 mL) を酢酸エチル (8 mL) に溶解後、5 分間攪拌した。反応液  
に 1-メタンスルホニルオキシベンゾトリアゾール (341 mg) を加えて  
室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液  
20 を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水  
硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマ  
トグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 3 → 酢酸エチル) で精製し、下

記物性値を有する本発明化合物（316mg）を得た。

TLC : Rf 0.30 (酢酸エチル) ;

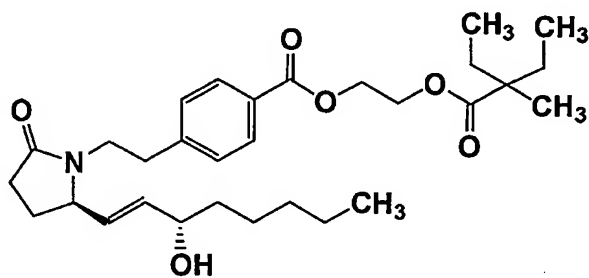
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.00 (s, 1H), 5.79 (d, J = 15.6, 5.7 Hz, 1H), 5.54 (ddd, J = 15.6, 8.4, 1.0 Hz, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.53-3.31 (m, 3H), 2.50-2.19 (m, 3H), 2.09 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 1.83 -1.61 (m, 3H), 1.58-1.20 (m, 10H), 1.10 (s, 3H), 0.95-0.78 (m, 9H)。

#### 実施例 9 (1) ~ 実施例 9 (4)

実施例 2 (2) で製造した化合物の代わりに相当するカルボン酸誘導体を用いて、実施例 9 と同様の操作に付すことにより、下記の本発明化合物を得た。

#### 実施例 9 (1)

(13E, 15 $\alpha$ ) - 15-ヒドロキシ-1, 6-(1, 4-インターフェニレン)-9-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸・2-(2-エチル-2-メチルブタノイルオキシ) エチルエステル



TLC : Rf 0.28 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.92 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.59 (dd, J = 15.6, 6.3 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.41 (m, 2H), 4.12

(m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.44-2.25 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.79-1.23 (m, 14H), 1.10 (s, 3H), 0.95-0.78 (m, 9H)。

#### 実施例 9 (2)

- 5 (1 3 E, 1 5  $\alpha$ ) - 1 5 - ヒドロキシ - 1, 5 - (2, 5 - インターチエニレン) - 9 - オキソ - 2, 3, 4 - トリノル - 8 - アザプロスト - 1 3 - エン酸・2 - (2 - エチル - 2 - メチルブタノイルオキシ) エチルエステル  
TLC : Rf 0.26 (酢酸エチル) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.62 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.68 (dd, J =  
10 15.6, 6.3 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.18-4.00 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.83 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.50-2.16 (m, 3H), 1.97-1.23 (m, 16H), 1.10 (s, 3H), 0.98-0.80 (m, 9H)。

#### 実施例 9 (3)

- 15 (1 3 E, 1 5  $\alpha$ ) - 1 5 - ヒドロキシ - 9 - オキソ - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 1 3 - エン酸・2 - (2 - エチル - 2 - メチルブタノイルオキシ) エチルエステル  
TLC : Rf 0.26 (酢酸エチル) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  5.73 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H),  
20 4.28 (s, 4H), 4.15 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.77-2.50 (m, 4H), 2.49-2.20 (m, 5H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.80-1.22 (m, 14H), 1.10 (s, 3H), 0.94-0.80 (m, 9H)。

#### 実施例 9 (4)

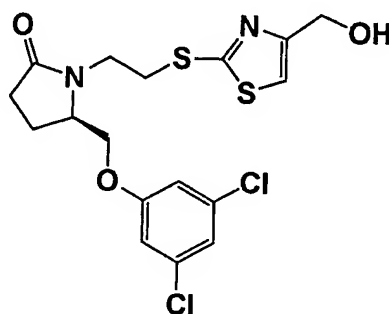
- (1 5  $\alpha$ ) - 1 5 - ヒドロキシ - 5 - (4 - (2 - (2 - エチル - 2 - メチル  
25 ブタノイルオキシ) エトキシカルボニル) チアゾール - 2 - イル) - 9 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラノル - 5 - チア - 8 - アザプロスタ

TLC : Rf 0.45 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.85 (m, 9 H) 1.10 (s, 3 H) 1.51 (m, 16 H) 1.98 (m, 1 H) 2.13 (m, 1 H) 2.39 (m, 3 H) 3.59 (m, 6 H) 4.39 (m, 2 H) 4.52 (m, 2 H) 7.97 (s, 1 H)。

## 5 実施例 10

14-オキサ-14-(3, 5-ジクロロフェニル)-5-(4-ヒドロキシメチルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノール-5-チア-8-アザプロスタノール



- 10 実施例 5 (32) で製造した化合物 (125 mg) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム 40 mg を加え室温で 1 日間攪拌した。反応混合物に水を注いだ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (68.9 mg) 得た。

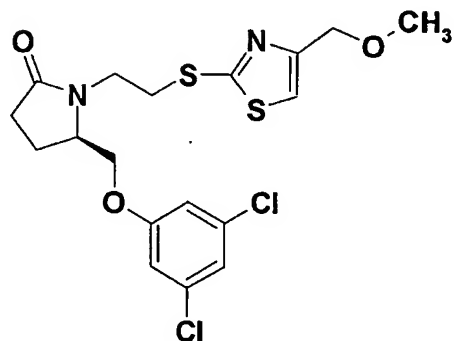
TLC : Rf 0.34 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.93 (m, 1 H) 2.22 (m, 1 H) 2.38 (m, 1 H) 2.53 (m, 2 H) 3.34 (m, 1 H) 3.51 (m, 2 H) 3.93 (m, 2 H) 4.11 (m, 2 H) 4.68 (br. s., 2 H) 6.77 (d, J=1.70 Hz, 2 H) 6.99 (t, J=1.70 Hz, 1 H) 7.05 (s, 1 H)。

20

## 実施例 11

(2R)-2-(3,5-ジクロロフェノキシメチル)-1-(2-(4-メトキシメチル-1,3-チアゾール-2-イルチオ)エチル)ピロリジン-5-オン



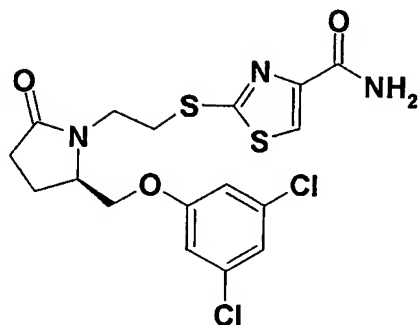
- 5 アルゴン雰囲気下、実施例10で製造した化合物(112mg)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液に水素化ナトリウム(13mg)を加え、室温で30分間攪拌した。反応溶液にヨウ化メチル(0.1mL)を加え、さらに1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=1：4→酢酸エチル)で精製し、下記物性値を有する本発明化合物(98.2mg)を得た。

TLC：Rf0.44(酢酸エチル)；

- NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.96(m, 1H) 2.22(m, 1H) 2.38(ddd, J=16.90, 9.80, 5.13 Hz, 1H) 2.54(ddd, J=16.90, 9.80, 7.30 Hz, 1H) 3.42(s, 3H) 3.42(m, 3H) 3.87(ddd, J=13.55, 7.78, 6.04 Hz, 1H) 3.97(dd, J=9.60, 4.00 Hz, 1H) 4.10(ddd, J=11.63, 7.78, 3.30 Hz, 1H) 4.18(dd, J=9.60, 3.90 Hz, 1H) 4.48(m, 2H) 6.78(d, J=1.65 Hz, 2H) 6.98(t, J=1.65 Hz, 1H) 7.09(s, 1H)。

## 20 実施例12

2- (2- ( (2R) -2- (3, 5-ジクロロフェノキシメチル) -5-  
オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カ  
ルボキサミド



- 5 実施例 6 (32) で製造した化合物 (300mg) のトルエン (4.0mL)  
溶液に、オキサリルクロリド (0.07mL)、ジメチルホルムアミド (1 滴) を  
加え、室温で40分間攪拌した。反応溶液を濃縮し、無水テトラヒドロフラ  
ン (2.0mL) に溶解した。アンモニア水 (1.0mL) に上記のテトラヒドロフラ  
ン溶液を0℃で加え、30分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロ  
10 メタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、得ら  
れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、  
下記物性値を有する本発明化合物 (280mg) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.55 (酢酸エチル) ;

- NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.02 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.01 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J =  
15 1.5 Hz, 2H), 5.65 (s, 1H), 4.17-3.91 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.31 (m,  
1H), 2.53 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.92 (m, 1H)。

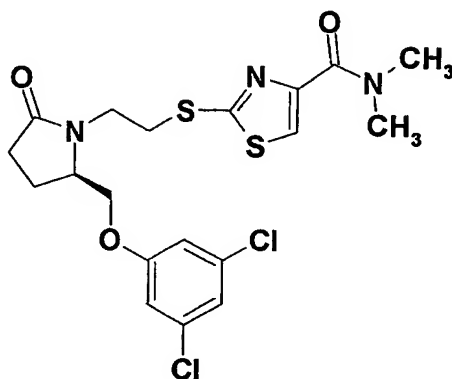
実施例 12 (1) ~ 12 (4)

- アンモニア水の代わりに相当するアミン誘導体、アミド誘導体またはスル  
20 ホンアミド誘導体を用いて、実施例 12 と同様の操作に付すことにより、以

下に示す本発明化合物を得た。

実施例 1 2 (1)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (3, 5 - ジクロロフェノキシメチル) - 5 -  
 5 オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - N, N - ジメチル - 1, 3 -  
 チアゾール - 4 - カルボキサミド



TLC : Rf 0.23 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.94 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.38 (ddd, J=16.93, 9.80, 5.00 Hz, 1  
 10 H) 2.53 (ddd, J=16.93, 9.70, 7.23 Hz, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 3.22 (s, 3 H) 3.47 (m, 3 H)  
 3.92 (m, 2 H) 4.06 (m, 1 H) 4.14 (dd, J=9.60, 3.90 Hz, 1 H) 6.77 (d, J=1.74 Hz, 2  
 H) 6.99 (t, J=1.74 Hz, 1 H) 7.68 (s, 1 H)。

実施例 1 2 (2)

15 (2R) - 2 - (3, 5 - ジクロロフェノキシメチル) - 1 - (2 - (4 -  
 (4 - メチルピペラジン - 1 - イルカルボニル) - 1, 3 - チアゾール - 2  
 - イルチオ) エチル) ピロリジン - 5 - オン

TLC : Rf 0.55 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.93 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.31 (s, 3 H) 2.46 (m, 6 H) 3.47 (m,

3 H) 3.80 (m, 4 H) 3.95 (m, 2 H) 4.08 (m, 2 H) 6.76 (d, J=1.74 Hz, 2 H) 6.99 (t, J=1.74 Hz, 1 H) 7.71 (s, 1 H)。

#### 実施例 12 (3)

5 2- (2- ( (2 R) - 2- (3, 5-ジクロロフェノキシメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -N-メチルスルホニル-1, 3-チアゾール-4-カルボキサミド

TLC: Rf 0.47 (塩化メチレン: メタノール= 9 : 1) ;

NMR (DMSO-D6) :  $\delta$  8.00 (s, 1H), 7.15 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.16-4.00 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.50-3.20 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.60-2.25 (m, 2H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.85 (m, 1H)。

#### 実施例 12 (4)

15 N-ベンゾイル-2- (2- ( (2 R) - 2- (3, 5-ジクロロフェノキシメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボキサミド

TLC: Rf 0.20 (ヘキサン: 酢酸エチル= 1 : 2) ;

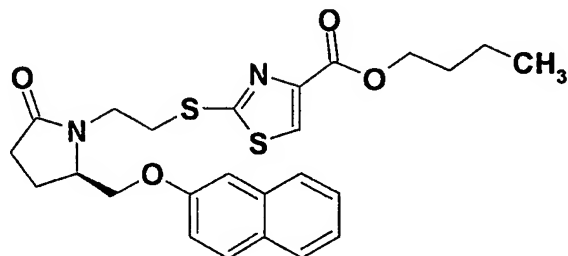
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.21 (s, 1H), 8.00-7.92 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 6.99 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.10-3.88 (m, 4H), 3.72-3.54 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.35-2.06 (m, 2H), 1.86 (m, 1H)。

#### 実施例 13 (1) ~ 13 (8)

参考例 3 で製造した化合物またはその代わりに相当するアルデヒド誘導体、および参考例 9 で製造した化合物の代わりに相当するアミン誘導体を用いて、  
25 実施例 1 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

## 実施例 13 (1)

2-((2R)-2-(2-ナフチルオキシメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸・ブチルエステル



5

TLC : R<sub>f</sub> 0.22 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.96 (t, J=7.30 Hz, 3 H) 1.44 (m, 2 H) 1.74 (m, 2 H) 2.10 (m, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 2.41 (m, 1 H) 2.63 (m, 1 H) 3.39 (m, 1 H) 3.51 (m, 1 H) 3.64 (m, 1 H) 3.94 (m, 1 H) 4.13 (dd, J=9.60, 3.60 Hz, 1 H) 4.21 (m, 1 H) 4.33 (m, 2 H) 4.57 (dd, J=9.60, 3.00 Hz, 1 H) 7.10 (m, 1 H) 7.19 (m, 1 H) 7.33 (m, 1 H) 7.42 (m, 1 H) 7.71 (m, 3 H) 7.94 (s, 1 H)。

10

## 実施例 13 (2)

2-((2R)-2-(3-エチルフェノキシメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸・ブチルエステル

15

TLC : R<sub>f</sub> 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.97 (t, J=7.30 Hz, 3 H) 1.20 (t, J=7.70 Hz, 3 H) 1.45 (m, 2 H) 1.73 (m, 2 H) 2.03 (m, 1 H) 2.21 (m, 1 H) 2.37 (m, 1 H) 2.59 (m, 3 H) 3.48 (m, 3 H) 3.95 (m, 2 H) 4.14 (m, 1 H) 4.35 (m, 3 H) 6.73 (m, 3 H) 7.15 (m, 1 H) 7.98 (s, 1 H)。

20

## 実施例 13 (3)

2- (2- ( (2R) -5-オキソ-2- (3-トリフルオロメチルフェノキシメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸・ブチルエステル

5 TLC: Rf 0.63 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.97 (t, J=7.32 Hz, 3 H) 1.45 (m, 2 H) 1.74 (m, 2 H) 2.10 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.40 (ddd, J=16.84, 9.98, 5.22 Hz, 1 H) 2.61 (ddd, J=16.84, 9.98, 7.14 Hz, 1 H) 3.32 (ddd, J=13.46, 9.25, 5.68 Hz, 1 H) 3.48 (ddd, J=13.46, 9.25, 5.18 Hz, 1 H) 3.62 (ddd, J=13.90, 9.00, 5.50 Hz, 1 H) 3.88 (ddd, J=13.90, 9.00, 5.50 Hz, 1 H) 4.06 (dd, J=10.34, 3.02 Hz, 1 H) 4.17 (m, 1 H) 4.32 (t, J=6.68 Hz, 2 H) 4.68 (dd, J=10.34, 3.02 Hz, 1 H) 7.09 (m, 1 H) 7.20 (m, 2 H) 7.35 (m, 1 H) 7.96 (s, 1 H)。

## 実施例 13 (4)

2- (2- ( (2R) -5-オキソ-2- (3-トリフルオロメトキシフェノキシメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸・ブチルエステル

TLC: Rf 0.64 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.97 (t, J=7.32 Hz, 3 H) 1.45 (m, 2 H) 1.74 (m, 2 H) 2.07 (m, 1 H) 2.24 (m, 1 H) 2.39 (ddd, J=16.90, 10.00, 5.20 Hz, 1 H) 2.59 (ddd, J=16.90, 10.20, 7.15 Hz, 1 H) 3.33 (ddd, J=13.40, 9.00, 5.80 Hz, 1 H) 3.49 (ddd, J=13.40, 9.20, 5.20 Hz, 1 H) 3.60 (ddd, J=13.70, 9.00, 5.20 Hz, 1 H) 3.89 (ddd, J=13.70, 9.20, 5.80 Hz, 1 H) 4.02 (dd, J=10.25, 3.48 Hz, 1 H) 4.15 (m, 1 H) 4.32 (t, J=6.68 Hz, 2 H) 4.57 (dd, J=10.25, 3.11 Hz, 1 H) 6.82 (m, 3 H) 7.24 (m, 1 H) 7.97 (s, 1 H)。

## 25 実施例 13 (5)

3- ( (2R) -2- (3, 5-ジクロロフェノキシメチル) -5-オキソ

ピロリジン-1-イルメチル) フェノキシ酢酸・エチルエステル

TLC: Rf 0.25 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.30 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 1.96 (m, 1 H) 2.21 (m, 1 H) 2.46 (m, 1 H) 2.63 (m, 1 H) 3.87 (m, 3 H) 4.21 (d, J=15.11 Hz, 1 H) 4.27 (q, J=7.14 Hz, 2 H)  
 5 4.56 (s, 2 H) 4.83 (d, J=15.11 Hz, 1 H) 6.68 (d, J=1.65 Hz, 2 H) 6.76 (m, 1 H) 6.81 (m, 1 H) 6.88 (m, 1 H) 6.97 (t, J=1.65 Hz, 1 H) 7.20 (t, J=7.80 Hz, 1 H)。

### 実施例 13 (6)

(2E)-3-(3-((2R)-2-(3,5-ジクロロフェノキシメチル)-5-オキソピロリジン-1-イルメチル)フェニル)-2-プロペン  
 10 酸・メチルエステル

TLC: Rf 0.25 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.97 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.48 (m, 1 H) 2.66 (m, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 3.88 (m, 3 H) 4.40 (d, J=15.11 Hz, 1 H) 4.74 (d, J=15.11 Hz, 1 H) 6.38 (d, J=16.21 Hz, 1 H) 6.62 (d, J=1.79 Hz, 2 H) 6.95 (t, J=1.79 Hz, 1 H) 7.30 (m, 2 H)  
 15 7.38 (m, 2 H) 7.59 (d, J=16.21 Hz, 1 H)。

### 実施例 13 (7)

3-(3-((2R)-2-(3,5-ジクロロフェノキシメチル)-5-オキソピロリジン-1-イルメチル)フェニル)プロパン酸・メチルエス  
 20 テル

TLC: Rf 0.22 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.96 (m, 1 H) 2.21 (m, 1 H) 2.56 (m, 4 H) 2.88 (t, J=7.69 Hz, 2 H) 3.66 (s, 3 H) 3.86 (m, 3 H) 4.25 (d, J=15.11 Hz, 1 H) 4.80 (d, J=15.11 Hz, 1 H)  
 25 6.66 (d, J=1.65 Hz, 2 H) 6.97 (t, J=1.65 Hz, 1 H) 7.08 (m, 3 H) 7.20 (t, J=7.83 Hz, 1 H)。

## 実施例 13 (8)

2-((2-((2R)-5-オキソ-2-(ピリジン-2-イルオキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カル

5 ボン酸・エチルエステル

TLC: Rf 0.50 (酢酸エチル) ;

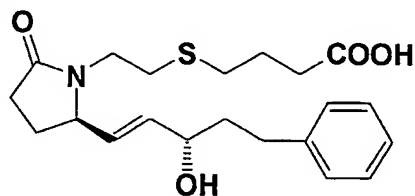
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.38 (t, J=7.00 Hz, 3 H) 1.98 (m, 1 H) 2.21 (m, 1 H) 2.34 (m, 1 H) 2.52 (m, 1 H) 3.50 (m, 3 H) 3.97 (m, 1 H) 4.16 (m, 1 H) 4.38 (m, 3 H) 4.53 (dd, J=12.00, 4.00 Hz, 1 H) 6.69 (m, 1 H) 6.88 (m, 1 H) 7.56 (m, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 8.10 (m, 1 H)。

## 実施例 14 (1) ~ 14 (52)

実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 13 (1) ~ 14 (8) で製造した化合物またはその代わりに相当するエステルを用いて、実施例 2 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

## 実施例 14 (1)

(15α, 13E)-15-ヒドロキシ-9-オキソ-17-フェニル-18, 19, 20-トリノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸



TLC: Rf 0.44 (クロロホルム: メタノール=9:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37-7.15 (m, 5H), 5.78 (dd, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 5.60 (ddd, J

= 15.3, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.25-4.10 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.82-2.10 (m, 12H), 2.00-1.70 (m, 5H)。

#### 実施例 14 (2)

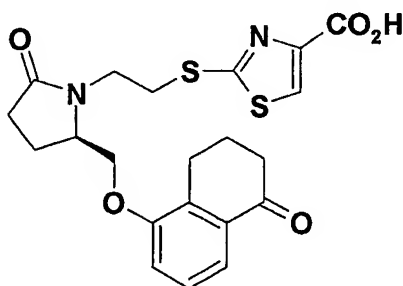
5 (15 $\alpha$ , 13E) - 15-ヒドロキシ-9-オキソ-18-フェニル-19, 20-ジノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸

TLC: Rf 0.43 (クロロホルム: メタノール = 9:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.37-7.15 (m, 5H), 5.72 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.65-4.08 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.72-2.19 (m, 10 11H), 1.99-1.50 (m, 7H)。

#### 実施例 14 (3)

2 - (2 - ((2R) - 5-オキソ-2 - (5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イルオキシメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸



TLC: Rf 0.59 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90:10:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.07 (m, 3 H) 2.31 (m, 1 H) 2.47 (m, 1 H) 2.64 (m, 3 H) 2.83 (m, 2 H) 3.28 (m, 1 H) 3.51 (m, 1 H) 3.73 (m, 1 H) 4.04 (m, 3 H) 4.26 (dd, J=10.00, 3.00 20 Hz, 1 H) 7.02 (m, 1 H) 7.27 (m, 1 H) 7.70 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

## 実施例 14 (4)

2- (2- ( (2R) -2- (3, 5-ジフルオロフェノキシメチル) -5-  
 -オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-  
 カルボン酸

- 5 TLC: Rf 0.52 (クロロホルム: メタノール: 酢酸= 90: 10: 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.95 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.41 (ddd, J=17.10, 9.90, 5.50 Hz, 1  
 H) 2.58 (ddd, J=17.10, 10.10, 7.10 Hz, 1 H) 3.26 (ddd, J=13.50, 10.00, 5.40 Hz, 1 H)  
 3.48 (dd d, J=13.50, 10.00, 5.40 Hz, 1 H) 3.65 (ddd, J=13.50, 10.00, 5.40 Hz, 1 H)  
 3.90 (m, 1 H) 3.95 (dd, J=9.90, 4.70 Hz, 1 H) 4.08 (m, 1 H) 4.23 (dd, J=9.90, 3.00  
 10 Hz, 1 H) 6.43 (m, 3 H) 8.08 (s, 1 H)。

## 実施例 14 (5)

2- (2- ( (2R) -2- (4-メトキシ-2-ニトロフェノキシメチル)  
 -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-  
 15 4-カルボン酸

- TLC: Rf 0.43 (クロロホルム: メタノール: 酢酸= 90: 10: 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.91 (m, 1 H) 2.28 (m, 1 H) 2.43 (ddd, J=17.00, 10.20, 6.60 Hz,  
 1 H) 2.60 (ddd, J=17.00, 10.20, 6.60 Hz, 1 H) 3.34 (ddd, J=13.20, 10.20, 5.20 Hz, 1  
 H) 3.51 (d dd, J=13.20, 10.20, 5.20 Hz, 1 H) 3.76 (m, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 4.09 (m, 3  
 20 H) 4.25 (m, 1 H) 7.04 (d, J=9.00 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=9.00, 3.00 Hz, 1 H) 7.41 (d,  
 J=3.00 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H)。

## 実施例 14 (6)

- 2- (2- ( (2R) -2- (4-アセチル-3-フルオロフェノキシメチル)  
 25 ル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-  
 ル-4-カルボン酸

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.99 (m, 1 H) 2.28 (m, 1 H) 2.44 (m, 1 H) 2.59 (d, J=4.90 Hz, 3 H) 2.59 (m, 1 H) 3.28 (ddd, J=13.50, 10.40, 5.40 Hz, 1 H) 3.48 (ddd, J=13.50, 10.40, 5.40 Hz, 1 H) 3.70 (m, 1 H) 3.94 (ddd, J=13.50, 10.40, 5.40 Hz, 1 H) 4.10 (m, 2 H) 5 4.33 (dd, J=9.60, 3.00 Hz, 1 H) 6.65 (dd, J=12.50, 2.50 Hz, 1 H) 6.76 (dd, J=8.65, 2.50 Hz, 1 H) 7.89 (t, J=8.65 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

#### 実施例 14 (7)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (3 - エチニルフェノキシメチル) - 5 - オキ  
10 ソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボ  
ン酸

TLC : Rf 0.48 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.95 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.42 (m, 1 H) 2.59 (m, 1 H) 3.08 (s, 1 H) 3.27 (ddd, J=13.50, 10.20, 5.00 Hz, 1 H) 3.49 (ddd, J=13.50, 10.20, 5.00 Hz, 1 H) 3.74 (m, 1 H) 4.18 (dd, J=10.00, 3.00 Hz, 1 H) 6.88 (m, 1 H) 7.00 (m, 1 H) 7.13 15 (m, 1 H) 7.24 (m, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

#### 実施例 14 (8)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (4 - ホルミル - 3 - メトキシフェノキシメチ  
20 ル) - 5 - オキシソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾ  
ール - 4 - カルボン酸

TLC : Rf 0.48 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  2.02 (m, 1 H) 2.29 (m, 1 H) 2.45 (ddd, J=17.00, 10.00, 7.00 Hz, 1 H) 2.63 (ddd, J=17.00, 10.00, 7.00 Hz, 1 H) 3.29 (ddd, J=13.40, 10.20, 5.20 Hz, 1 H) 3.49 (d dd, J=13.40, 10.20, 5.20 Hz, 1 H) 3.71 (m, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 3.94 (m, 1 H) 4.11 (m, 2 H) 4.38 (m, 1 H) 6.44 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 6.56 (m, 1 H) 7.81 (d, 25

J=8.50 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 10.29 (s, 1 H)。

#### 実施例 14 (9)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (2-クロロ-3, 5-ジフルオロフェノキシ  
5 メチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チア  
ゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.54 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.96 (m, 1 H) 2.38 (m, 2 H) 2.69 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.55 (m,  
1 H) 3.78 (m, 1 H) 4.00 (m, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 4.33 (dd, J=10.20, 2.80 Hz, 1 H) 6.58  
10 (m, 2 H) 8.09 (s, 1 H)。

#### 実施例 14 (10)

(15α, 13E) - 15-ヒドロキシ-5 - (4-カルボキシチアゾール  
- 2-イル) - 9-オキソ-18-フェノキシ-1, 2, 3, 4, 19, 2  
15 0-ヘキサノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.59 (クロロホルム: メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.07 (s, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 6.97-6.87 (m, 3H), 5.82 (dd, J =  
15.0, 5.1 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 15.0, 8.4 Hz, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 4.18-4.12 (m,  
1H), 4.00 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.56-3.27 (m, 5H), 2.53-2.18 (m,  
20 3H), 2.10-1.76 (m, 5H)。

#### 実施例 14 (11)

(15α, 13E) - 15-ヒドロキシ-5 - (4-カルボキシチアゾール  
- 2-イル) - 9-オキソ-17-フェノキシ-1, 2, 3, 4, 18, 1  
25 9, 20-ヘプタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.38 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.08 (s, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 6.98-6.88(m, 3H), 5.86 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.19-4.07 (m, 3H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 3H), 2.4 6-2.19 (m, 3H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 1H), 0.93-0.83 (m, 1H)。

5

#### 実施例 1 4 ( 1 2 )

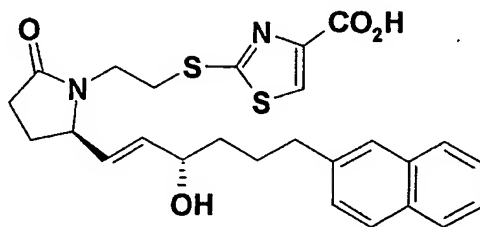
2 - ( 2 - ( ( 2 R ) - 2 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニルチオメチル ) - 5 - オキシピロリジン - 1 - イル ) エチルチオ ) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

10 TLC : Rf 0.56 ( クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 0 : 1 0 : 1 ) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.94 (m, 1 H) 2.32 (m, 2 H) 2.54 (ddd, J=18.30, 10.50, 6.00 Hz, 1 H) 3.17 (dd, J=12.90, 6.90 Hz, 1 H) 3.40 (m, 4 H) 3.96 (m, 2 H) 7.18 (t, J=1.80 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=1.80 Hz, 2 H) 8.11 (s, 1 H)。

#### 15 実施例 1 4 ( 1 3 )

( 1 5  $\alpha$  , 1 3 E ) - 1 5 - ヒドロキシ - 5 - ( 4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル ) - 9 - オキシ - 1 8 - ( ナフタレン - 2 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 9 , 2 0 - ヘキサノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 1 3 - エン



20 TLC : Rf 0.26 ( クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1 ) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.03 (s, 1H), 7.81-7.74 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 5.76 (dd, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 15.3, 8.1 Hz, 1H),

4.22-4.07 (m, 4H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.45-3.25 (m, 3H), 2.79 (t, J = 7.2 Hz, 2H),  
2.44-2.18 (m, 3H), 1.84-1.55 (m, 5H)。

#### 実施例 14 (14)

- 5 (15 $\alpha$ , 13E) - 15-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール  
-2-イル) - 9-オキソ-19-(ナフタレン-2-イル) - 1, 2, 3,  
4, 20-ペンタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン  
TLC: Rf 0.22 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.07 (s, 1H), 7.81-7.74 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H),  
10 7.33-7.28 (m, 1H), 5.74 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 15.9, 9.0 Hz, 1H),  
4.16-4.07 (m, 4H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.45-3.25 (m, 5H), 2.79-2.74 (m, 2H), 2.44-  
2.18 (m, 3H), 1.84-1.55 (m, 5H)。

#### 実施例 14 (15)

- 15 (15 $\alpha$ , 13E, 18E) - 15-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチ  
アゾール-2-イル) - 9-オキソ-19-(ナフタレン-2-イル) - 1,  
2, 3, 4, 19, 20-ヘキサノール-5-チア-8-アザプロスト-13,  
18-ジエン  
TLC: Rf 0.22 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;  
20 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.06 (s, 1H), 7.78-7.74 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.7,  
2.8 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 6.55 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 6.36-6.27 (m, 1H), 5.84  
(dd, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 15.0, 9.6 Hz, 1H), 4.30-4.12 (m, 2H), 3.86-  
3.71 (m, 4H), 3.47-3.32 (m, 3H), 2.47-2.18 (m, 4H), 1.79-1.69 (m, 3H)。

#### 25 実施例 14 (16)

2-(2-((2R)-2-ベンジルオキシメチル-5-オキソピロリジン

－１－イル) エチルチオ) －１, ３－チアゾール－４－カルボン酸

TLC : Rf 0.36 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.06 (s, 1H), 7.40-7.24 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 3.85-3.82 (m, 2H),  
3.75-3.56 (m, 2H), 3.52-3.34 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.57-2.25 (m, 2H), 2.12 (m, 1H),  
5 1.78 (m, 1H)。

#### 実施例 14 (17)

2－(2－((2R)－2－(3－ジメチルアミノフェノキシメチル)－5  
－オキソピロリジン－１－イル) エチルチオ) －１, ３－チアゾール－４－  
10 カルボン酸

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.95 (m, 1H) 2.24 (m, 1H) 2.42 (ddd, J=17.00, 10.20, 5.70 Hz,  
1H) 2.60 (ddd, J=17.00, 10.20, 6.60 Hz, 1H) 2.94 (s, 6H) 3.28 (ddd, J=13.20, 10.40,  
5.20 Hz, 1H) 3.52 (ddd, J=13.20, 10.40, 5.20 Hz, 1H) 3.92 (m, 4H) 4.18 (dd,  
15 J=9.90, 3.00 Hz, 1H) 4.79 (br. s., 1H) 6.26 (m, 2H) 6.41 (m, 1H) 7.14 (t, J=8.40  
Hz, 1H) 8.07 (s, 1H)。

#### 実施例 14 (18)

3－((2R)－2－(3, 5－ジクロロフェノキシメチル)－5－オキソ  
20 ピロリジン－１－イルメチル) フェノキシ酢酸

TLC : Rf 0.31 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.97 (m, 1H) 2.23 (m, 1H) 2.52 (m, 1H) 2.68 (m, 1H) 3.88 (m,  
3H) 4.26 (d, J=15.11 Hz, 1H) 4.59 (s, 2H) 4.78 (d, J=15.11 Hz, 1H) 6.67 (d,  
J=1.65 Hz, 2H) 6.82 (m, 3H) 6.96 (t, J=1.65 Hz, 1H) 7.19 (t, J=7.83 Hz, 1H)。

25

#### 実施例 14 (19)

(2E) - 3 - (3 - ((2R) - 2 - (3, 5-ジクロロフェノキシメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イルメチル) フェニル) - 2-プロペン酸

TLC: Rf 0.46 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.98 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.52 (m, 1 H) 2.69 (m, 1 H) 3.86 (m, 3 H) 4.41 (d, J=15.38 Hz, 1 H) 4.76 (d, J=15.38 Hz, 1 H) 6.42 (d, J=16.21 Hz, 1 H) 6.63 (d, J=1.79 Hz, 2 H) 6.96 (t, J=1.79 Hz, 1 H) 7.31 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.69 (d, J=16.21 Hz, 1 H)。

10 実施例 14 (20)

3 - (3 - ((2R) - 2 - (3, 5-ジクロロフェノキシメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イルメチル) フェニル) プロパン酸

TLC: Rf 0.64 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.97 (m, 1 H) 2.22 (m, 1 H) 2.48 (m, 1 H) 2.65 (m, 3 H) 2.89 (t, J=7.51 Hz, 2 H) 3.87 (m, 3 H) 4.26 (d, J=15.01 Hz, 1 H) 4.79 (d, J=15.01 Hz, 1 H) 6.66 (d, J=1.83 Hz, 2 H) 6.97 (t, J=1.83 Hz, 1 H) 7.09 (m, 3 H) 7.20 (m, 1 H)。

実施例 14 (21)

- 20 5 - (3 - ((2R) - 2 - (3, 5-ジクロロフェノキシメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) プロピル) チオフェン-2-カルボン酸

TLC: Rf 0.23 (塩化メチレン : メタノール = 15 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.69 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.00 (t, J=1.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J=1.8 Hz, 2H), 4.06-3.86 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.88 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.10-1.78 (m, 4H)。

25

実施例 14 (22)

4 - (2 - ((2R) - 2 - (3, 5 - ジクロロフェノキシメチル) - 5 -  
オキソピロリジン - 1 - イル) エチル) 安息香酸

TLC : Rf 0.34 (塩化メチレン : メタノール = 15 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 2.1  
5 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.98-3.72 (m, 4H), 3.37 (m, 1H), 3.02 (m, 1H),  
2.92 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.86 (m, 1H)。

#### 実施例 14 (23)

2 - (2 - ((2R) - 5 - オキソ - 2 - (ピロリジン - 2 - イルオキシメチ  
10 ル) ピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カル  
ボン酸

TLC : Rf 0.24 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 0.3) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  2.03 (m, 1H) 2.24 (m, 1H) 2.41 (m, 1H) 2.58 (m, 1H) 3.28 (m,  
1H) 3.41 (m, 1H) 3.75 (m, 2H) 4.05 (m, 1H) 4.28 (dd, J = 11.50, 4.40 Hz, 1H) 4.75  
15 (m, 1H) 6.75 (d, J = 8.20 Hz, 1H) 6.92 (m, 1H) 7.61 (m, 1H) 8.08 (s, 1H) 8.10 (m,  
1H)。

#### 実施例 14 (24)

2 - (2 - ((2R) - 5 - オキソ - 2 - (キノリン - 5 - イルオキシメチ  
20 ル) ピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カル  
ボン酸

TLC : Rf 0.16 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) :  $\delta$  8.68 (dd, J = 4.2, 1.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79  
(s, 1H), 7.69-7.53 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 6.9 Hz, 1H),  
25 4.51 (m, 1H), 4.30-4.12 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.50-3.10 (m, 3H), 2.55-2.38 (m, 1H),  
2.35-2.05 (m, 2H), 1.98 (m, 1H)。

## 実施例 14 (25)

2- (2- ( (2R) -5-オキソ-2- (キノリン-6-イルオキシメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カル  
 5 ボン酸

TLC: Rf 0.16 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-D6) :  $\delta$  8.71 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 4.54 (brs, 1H), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.50-3.10  
 10 (m, 3H), 2.60-2.30 (m, 1H), 2.30-2.02 (m, 2H), 1.93 (m, 1H)。

## 実施例 14 (26)

2- (2- ( (2R) -5-オキソ-2- (キノリン-8-イルオキシメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カル  
 15 ボン酸

TLC: Rf 0.08 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-D6) :  $\delta$  8.84 (dd, J = 4.5, 2.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.56-7.44 (m, 3H), 7.23 (dd, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.27-4.13 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.65-3.20 (m, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.30-2.05 (m,  
 20 2H), 1.95 (m, 1H)。

## 実施例 14 (27)

2- (2- ( (2R) -5-オキソ-2- (2-フェニルエトキシメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン  
 25 酸

TLC: Rf 0.23 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.08 (s, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 3H), 3.86-3.51 (m, 4H), 3.69 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.44 (dd, J = 9.9, 5.7 Hz, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.86 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.52-2.24 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.71 (m, 1H)。

5 実施例 14 (28)

2 - (2 - ((2R) - 5 - オキソ - 2 - (3 - フェニルプロポキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

TLC : Rf 0.23 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.08 (s, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 3H), 3.91-3.79 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.59-3.38 (m, 5H), 3.31 (m, 1H), 2.70-2.61 (m, 2H), 2.56-2.28 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.96-1.70 (m, 3H)。

実施例 14 (29)

15 (15 $\alpha$ , 13E) - 15 - ヒドロキシ - 9 - オキソ - 3, 7 - (1, 3 - インターフェニレン) - 3 - チア - 20 - エチル - 4, 5, 6 - トリノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール = 6 : 1) ;

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.88 (m, 3 H) 1.26 (m, 10 H) 1.53 (m, 2 H) 1.76 (m, 1 H) 2.20 (m, 1 H) 2.44 (m, 2 H) 3.59 (s, 2 H) 3.90 (m, 1 H) 3.97 (d, J=14.65 Hz, 1 H) 4.14 (m, 1 H) 4.78 (d, J=14.65 Hz, 1 H) 5.43 (ddd, J=15.60, 8.56, 1.19 Hz, 1 H) 5.65 (dd, J=15.60, 5.40 Hz, 1 H) 7.07 (d, J=8.06 Hz, 1 H) 7.23 (m, 2 H) 7.32 (m, 1 H)。

実施例 14 (30)

25 2 - (2 - ((2R) - 5 - オキソ - 2 - (ピロリジン - 4 - イルオキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カル

## ボン酸

TLC: Rf 0.32 (塩化メチレン: メタノール: 水 = 80 : 20 : 1) ;

NMR (DMSO-D<sub>6</sub>):  $\delta$  1.86 (m, 1 H) 2.30 (m, 3 H) 3.36 (m, 3 H) 3.77 (m, 1 H)  
4.11 (m, 2 H) 4.37 (m, 1 H) 6.96 (d, J=6.00 Hz, 2 H) 8.36 (m, 3 H) 13.09 (br. s., 1 H)。

5

## 実施例 14 (31)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 15-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール  
-2-イル)-9-オキソ-17-フェニル-1, 2, 3, 4, 18, 19,  
20-ヘプタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

10 TLC: Rf 0.47 (塩化メチレン: メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.83 (m, 3 H) 2.34 (m, 4 H) 2.67 (m, 2 H) 3.33 (m, 2 H) 3.46 (m,  
1 H) 3.83 (m, 1 H) 4.15 (m, 2 H) 5.58 (ddd, J=15.33, 8.65, 1.28 Hz, 1 H) 5.81 (dd,  
J=15.30, 5.40 Hz, 1 H) 7.25 (m, 5 H) 8.07 (s, 1 H)。

15 実施例 14 (32)

2-(2-(2R)-5-オキソ-2-(2-トリフルオロメトキシフェ  
ノキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1, 3-チアゾール  
-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.38 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.94 (m, 1 H) 2.28 (m, 1 H) 2.44 (m, 1 H) 2.61 (m, 1 H) 3.32 (m,  
1 H) 3.50 (m, 1 H) 3.75 (m, 1 H) 4.01 (m, 2 H) 4.14 (m, 1 H) 4.25 (dd, J=9.90, 3.00  
Hz, 1 H) 7.00 (m, 2 H) 7.26 (m, 2 H) 8.08 (s, 1 H)。

## 実施例 14 (33)

25 2-(2-(2R)-5-オキソ-2-(4-トリフルオロメトキシフェ  
ノキシメチル)ピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1, 3-チアゾール

－ 4 － カルボン酸

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.97 (m, 1 H) 2.27 (m, 1 H) 2.44 (m, 1 H) 2.60 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.73 (m, 1 H) 3.96 (m, 2 H) 4.09 (m, 1 H) 4.18 (dd, J=9.90, 3.30 Hz, 1 H) 6.88 (d, J=9.10 Hz, 2 H) 7.16 (d, J=9.10 Hz, 2 H) 8.09 (s, 1 H)。

実施例 14 (34)

2- (2- ( (2R) -2- (3- (t-ブチル) フェノキシメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC : Rf 0.48 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.31 (s, 9 H) 1.97 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.61 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.52 (m, 1 H) 3.78 (m, 1 H) 3.96 (m, 2 H) 4.08 (m, 1 H) 4.18 (dd, J=9.30, 3.00 Hz, 1 H) 6.69 (dd, J=7.70, 2.40 Hz, 1 H) 6.90 (m, 1 H) 7.04 (m, 1 H) 7.22 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

実施例 14 (35)

2- (2- ( (2R) -2- (4-クロロフェノキシメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.97 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.60 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.71 (m, 1 H) 3.94 (m, 2 H) 4.08 (m, 1 H) 4.20 (dd, J=9.90, 3.00 Hz, 1 H) 6.82 (d, J=9.10 Hz, 2 H) 7.24 (d, J=9.10 Hz, 2 H) 8.09 (s, 1 H)。

実施例 14 (36)

2- (2- ( (2R) -2- (2-クロロ-5-メチルフェノキシメチル)  
-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-  
4-カルボン酸

TLC: Rf 0.40 (クロロホルム: メタノール: 酢酸= 90: 10: 1) ;

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.91 (m, 1 H) 2.29 (m, 1 H) 2.33 (s, 3 H) 2.45 (m, 1 H) 2.66 (m, 1 H) 3.30 (m, 1 H) 3.58 (m, 1 H) 3.86 (m, 1 H) 4.02 (m, 2 H) 4.18 (m, 2 H) 6.74 (m, 2 H) 7.24 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H)。

#### 実施例 14 (37)

10 2- (2- ( (2R) -2- (3-クロロ-5-メトキシフェノキシメチル)  
-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-  
4-カルボン酸

TLC: Rf 0.43 (クロロホルム: メタノール: 酢酸= 90: 10: 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.95 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.59 (m, 1 H) 3.27 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.72 (m, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 3.92 (m, 2 H) 4.06 (m, 1 H) 4.18 (dd, J=9.90, 3.00 Hz, 1 H) 6.32 (t, J=2.00 Hz, 1 H) 6.50 (t, J=2.00 Hz, 1 H) 6.54 (t, J=2.00 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

#### 実施例 14 (38)

20 2- (2- ( (2R) -2- (2-アセチル-4-クロロ-5-メチルフェ  
ノキシメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-  
チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.48 (クロロホルム: メタノール: 酢酸= 90: 10: 1) ;

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.02 (m, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.43 (m, 3 H) 2.54 (s, 3 H) 3.32 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.69 (m, 1 H) 3.99 (m, 1 H) 4.15 (m, 2 H) 4.27 (m, 1 H) 6.86 (s, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

## 実施例 14 (39)

2-(2-((2R)-2-(3-メトキシフェノキシメチル)-5-オキ  
ソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボ  
ン酸

TLC: Rf 0.14 (塩化メチレン: メタノール=9:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.93 (m, 1 H) 2.22 (m, 1 H) 2.42 (m, 1 H) 2.58 (m, 1 H) 3.27 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.75 (m, 4 H) 3.96 (m, 2 H) 4.13 (m, 2 H) 6.48 (m, 3 H) 7.17 (t, J=8.24 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H)。

10

## 実施例 14 (40)

2-(2-((2R)-2-(3-エトキシフェノキシメチル)-5-オキ  
ソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボ  
ン酸

15 TLC: Rf 0.13 (塩化メチレン: メタノール=9:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.34 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 1.88 (m, 1 H) 2.19 (d, J=6.96 Hz, 1 H) 2.36 (m, 1 H) 2.50 (dd, J=10.07, 6.77 Hz, 1 H) 3.21 (m, 1 H) 3.44 (m, 1 H) 3.92 (m, 7 H) 6.38 (m, 2 H) 6.47 (dd, J=8.06, 2.20 Hz, 1 H) 7.11 (t, J=8.24 Hz, 1 H) 8.02 (s, 1 H)。

20

## 実施例 14 (41)

2-(2-((2R)-2-(3-ジフルオロメトキシフェノキシメチル)-  
5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-  
4-カルボン酸

25 TLC: Rf 0.08 (塩化メチレン: メタノール=9:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.03 (m, 1 H) 2.24 (m, 1 H) 2.42 (s, 1 H) 2.58 (s, 1 H) 3.26 (m,

1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.71 (m, 1 H) 4.07 (m, 4 H) 6.60 (m, 4 H) 7.25 (m, 1 H) 8.07 (s, 1 H)。

#### 実施例 14 (42)

5 2- (2- ( (2R) -5-オキソ-2- (3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェノキシメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.11 (塩化メチレン: メタノール= 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.00 (m, 1 H) 2.42 (m, 3 H) 3.28 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.71 (s, 1 H) 4.00 (m, 3 H) 4.22 (dd, J=9.79, 3.02 Hz, 1 H) 5.89 (m, 1 H) 6.81 (m, 3 H) 7.27 (m, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

#### 実施例 14 (43)

15 (15α, 13E) -15-ヒドロキシ-5- (4-カルボキシチアゾール-2-イル) -9-オキソ-17- (3, 4-ジクロロフェニル) -1, 2, 3, 4, 18, 19, 20-ヘプタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.38 (クロロホルム: メタノール: 酢酸= 50 : 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 1.74 (m, 3H), 2.29 (m, 3H), 2.64 (m, 2H), 3.36 (m, 3H), 3.78 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 7.10 (dd, J= 8.06, 2.20 Hz, 1H), 7.34 (d, J= 2.20 Hz, 1H), 7.39 (d, J= 8.06 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H)。

#### 実施例 14 (44)

25 2- (2- ( (2R) -2- (3-アミノフェノキシメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.16 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 = 18 : 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.90 (m, 1 H) 2.16 (m, 1 H) 2.35 (m, 1 H) 2.51 (m, 1 H) 3.20 (m, 1 H) 3.44 (m, 1 H) 3.89 (m, 7 H) 6.23 (m, 3 H) 6.99 (t, J=8.06 Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H)。

5 実施例 14 (45)

2- (2- ((2R)-2- (3-メチルアミノフェノキシメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.09 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.93 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.41 (m, 1 H) 2.57 (m, 1 H) 2.82 (s, 3 H) 3.25 (m, 1 H) 3.50 (m, 1 H) 3.96 (m, 6 H) 6.14 (t, J=2.29 Hz, 1 H) 6.25 (m, 2 H) 7.08 (t, J=8.06 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H)。

実施例 14 (46)

15 2- (2- ((2R)-2- (3-アミノ-2-メチルフェノキシメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.15 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.98 (m, 4 H) 2.27 (m, 1 H) 2.44 (m, 1 H) 2.60 (m, 1 H) 3.23 (m, 1 H) 3.51 (m, 1 H) 4.00 (m, 7 H) 6.28 (d, J=8.06 Hz, 1 H) 6.38 (d, J=8.06 Hz, 1 H) 6.96 (t, J=7.87 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H)。

実施例 14 (47)

25 2- (2- ((2R)-2- (3-アミノ-4-メチルフェノキシメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.20 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.92 (m, 1 H) 2.09 (s, 3 H) 2.22 (m, 1 H) 2.40 (m, 1 H) 2.55 (m, 1 H) 3.24 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.97 (m, 7 H) 6.22 (m, 2 H) 6.93 (d, J=7.87 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H)。

5

#### 実施例 14 (48)

(15 $\alpha$ , 13E) - 15-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-17-(ナフタレン-2-イル)-1, 2, 3, 4, 18, 19, 20-ヘプタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-

10 エン

TLC: Rf 0.39 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 50 : 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  2.02 (m, 7H), 2.82 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 5.47 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.60 (m, 1H), 7.78 (m, 3H)。

## 15 実施例 14 (49)

2-(2-(2R)-2-(3-アミノメチルフェノキシメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.02 (塩化メチレン: メタノール = 9 : 1) ;

20 NMR (DMSO-D<sub>6</sub>):  $\delta$  1.93 (m, 1 H) 2.36 (m, 3 H) 3.34 (m, 7 H) 3.97 (s, 2 H) 4.13 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 4.60 (dd, J=10.44, 3.48 Hz, 1 H) 6.84 (dd, J=8.24, 2.38 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 7.21 (m, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 7.72 (s, 1 H)。

#### 実施例 14 (50)

25 2-(2-(2R)-2-(3-ジメチルアミノメチルフェノキシメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, 3-チアゾール-

## 4-カルボン酸

TLC : Rf 0.17 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  2.04 (m, 1 H) 2.33 (m, 3 H) 2.67 (s, 6 H) 3.07 (m, 1 H) 3.68 (m, 5 H) 4.09 (m, 1 H) 4.29 (m, 2 H) 6.75 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 6.88 (dd, J=7.87, 2.01 Hz, 1 H) 7.18 (m, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H)。

## 実施例 14 (51)

2- (2- ( (2R) -2- (3, 5-ジクロロベンジルオキシメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC : Rf 0.09 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.74 (m, 1 H) 1.97 (m, 1 H) 2.20 (m, 2 H) 3.43 (m, 4 H) 3.75 (m, 3 H) 4.53 (s, 2 H) 7.34 (s, 2 H) 7.50 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H)。

## 15 実施例 14 (52)

2- (2- ( (2S) -2- (2- (3, 5-ジクロロフェニル) エチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC : Rf 0.44 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.68 (m, 2 H) 2.29 (m, 6 H) 3.32 (m, 3 H) 3.63 (m, 1 H) 3.90 (m, 1 H) 7.01 (d, J=2.20 Hz, 2 H) 7.16 (t, J=2.01 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H)。

## 参考例 12

(5R) -5- (t-ブチルジメチルシリルオキシメチル) ピロリジン-2-オン

アルゴン雰囲気下、(5R) -5-ヒドロキシメチルピロリジン-2-オ

ン (15.0 g) のジメチルホルムアミド (130 mL) 溶液にイミダゾール (10.6 g) および *t*-ブチルジメチルシリルクロライド (20.5 g) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応溶液を氷中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、下記物性を有する標題化合物 (33.0 g) を得た。

TLC: Rf 0.71 (塩化メチレン: メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.06 (s, 6 H) 0.89 (s, 9 H) 1.73 (m, 1 H) 2.17 (m, 1 H) 2.35 (m, 2 H) 3.44 (dd, J=10.20, 7.80 Hz, 1 H) 3.63 (dd, J=10.20, 3.90 Hz, 1 H) 3.76 (m, 1 H) 5.76 (br. s., 1 H)。

10

### 参考例 13

((2R) - 2 - ( *t*-ブチルジメチルシリルオキシメチル) - 5 - オキソ  
ピロリジン - 1 - イル) 酢酸・エチルエステル

アルゴン雰囲気下、参考例 12 で製造した化合物 (33.0 g) の無水テトラヒ  
ドロフラン (300 mL) 溶液に、氷冷下で *t*-ブトキシカリウム (16.0 g)  
を加え、10 分間攪拌した。反応溶液に、プロモ酢酸エチル (15.9 mL) を滴  
下し、室温で終夜攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、  
酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マ  
グネシウムで乾燥し、濃縮して、下記物性を有する標題化合物 (41.0 g) を得  
た。

TLC: Rf 0.73 (酢酸エチル)。

### 参考例 14

((5R) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - ( *t*-ブチルジメチルシリ  
ルオキシメチル) ピロリジン - 2 - オン

アルゴン雰囲気下、参考例 13 で製造した化合物 (41.0 g) のテトラヒドロ

- フラン・エタノール（９：１，３００ｍＬ）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（１４．７ｇ）を加え、室温で６時間撹拌した。反応溶液を氷－飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、下記物性を有する標題化合物（３６．７ｇ）を得た。
- 5      TLC：Rf 0.29（酢酸エチル）。

#### 参考例 15

- 2－（（２Ｒ）－２－（ｔ－ブチルジメチルシリルオキシメチル）－５－オ  
10      キソピロリジン－１－イル）エチル・メタンスルホネート

- アルゴン雰囲気下、参考例 14 で製造した化合物（３６．７ｇ）およびトリエチルアミン（２７．１ｍＬ）の塩化メチレン（２５０ｍＬ）溶液に、メタンスルホニルクロライド（１１．１ｍＬ）を氷冷下で滴下し、１時間撹拌した。反応溶液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。得られた有機層を塩酸水溶液、水、飽和食  
15      塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、下記物性を有する標題化合物（４５．６ｇ）を得た。
- TLC：Rf 0.53（酢酸エチル）。

#### 参考例 16

- 20      Ｓ－（２－（（２Ｒ）－２－（ｔ－ブチルジメチルシリルオキシメチル）－５－オキソピロリジン－１－イル）エチル）・エタンチオエート

- アルゴン雰囲気下、参考例 15 で製造した化合物（４５．６ｇ）のジメチルホルムアミド（１３０ｍＬ）溶液に、チオ酢酸カリウム（１４．８ｇ）を加え、室温で一晩撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機  
25      層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、下記物性を有する標題化合物（３９．９ｇ）を得た。

TLC : Rf 0.26 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

#### 参考例 17

2- (2- ( (2R) - 2- (t-ブチルジメチルシリルオキシメチル) -  
5 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4  
-カルボン酸・エチルエステル

アルゴン雰囲気下、参考例 16 で製造した化合物 (39.9 g)、2-ブロモ-  
1, 3-チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル (30.7 g) およびトリ  
10 ブチルホスフィン (2.63 g) のエタノール (260 mL) 溶液に炭酸カリウム  
(26.9 g) を氷冷下に加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸  
エチルで抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マ  
グネシウムで乾燥し、濃縮して、(57.0 g) を得た。

TLC : Rf 0.26 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

#### 15 参考例 18

2- (2- ( (2R) - 2- (t-ブチルジメチルシリルオキシメチル) -  
5 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4  
-カルボン酸・ブチルエステル

参考例 17 で製造した化合物 (57.0 g) のブタノール (260 mL) 溶液に、  
20 炭酸カリウム (17.9 g) を加え、80℃で4時間攪拌した。この反応溶液を冷  
却後、ろ過し、濃縮して得られた残渣を酢酸エチルに溶解した。この溶液を  
水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、下記  
物性を有する標題化合物 (64.1 g) を得た。

TLC : Rf 0.39 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

25

#### 参考例 19

2- (2- ( (2R) -2-ヒドロキシメチル-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸・ブチルエステル

- 参考例 18 で製造した化合物 (64.1 g) のテトラヒドロフラン (130 mL) 溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド (1.0 mol/L) のテトラヒドロフラン溶液 (130 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。この反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製して、下記物性を有する標題化合物 (24.0 g) を得た。

TLC: Rf 0.19 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.97 (t, J=7.30 Hz, 3 H) 1.45 (m, 2 H) 1.74 (m, 2 H) 1.90 (m, 1 H) 2.13 (m, 1 H) 2.40 (m, 2 H) 3.32 (t, J=5.50 Hz, 1 H) 3.43 (m, 1 H) 3.56 (m, 1 H) 3.80 (m, 5 H) 4.33 (t, J=6.70 Hz, 2 H) 7.99 (s, 1 H)。

15

参考例 20

2- (2- ( (2R) -2-ホルミル-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸・ブチルエステル

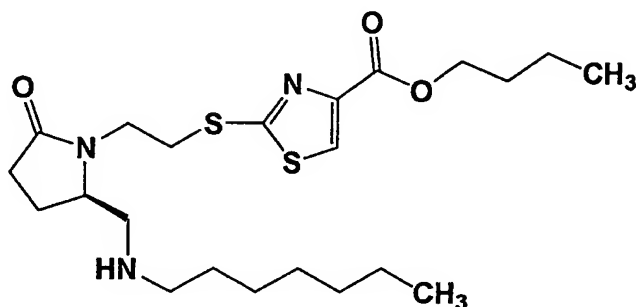
- アルゴン雰囲気下、参考例 19 で製造した化合物 (205 mg)、トリエチルアミン (0.48 mL) の酢酸エチル (4 mL) 溶液にジメチルスルホキシド (2 mL)、三酸化硫黄・ピリジン錯体 (273 mg) を 10℃ で加え、10~20℃ で 2 時間攪拌した。この反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を塩酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、下記物性を有する標題化合物 (219 mg) を得た。

TLC: Rf 0.26 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.98 (t, J=7.60 Hz, 3 H) 1.58 (m, 5 H) 2.25 (m, 3 H) 3.43 (m, 2 H) 4.03 (m, 2 H) 4.32 (t, J=6.70 Hz, 2 H) 4.64 (m, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 9.69 (d, J=1.10 Hz, 1 H)。

## 5 実施例 15

2-((2-((2R)-2-ヘプチルアミノメチル-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸・ブチルエステル



- 10 アルゴン雰囲気下、参考例 20 で製造した化合物 (120 mg) の塩化メチレン (3 mL) 溶液に、n-ヘプチルアミン (98  $\mu$ L) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (140 mg) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に、飽和重曹水を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出物を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト
- 15 グラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール=9：1) で精製し、下記物性を有する本発明化合物 (119 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.14 (酢酸エチル：メタノール=9：1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.88 (t, J=6.90 Hz, 3 H) 0.97 (t, J=7.40 Hz, 3 H) 1.26 (m, 8 H)

- 20 1.43 (m, 4 H) 1.74 (m, 2 H) 1.89 (m, 1 H) 2.12 (m, 1 H) 2.30 (ddd, J=16.90, 9.90, 5.60 Hz, 1 H) 2.45 (ddd, J=17.20, 10.00, 7.20 Hz, 1 H) 2.57 (m, 2 H) 2.78 (m, 2 H)

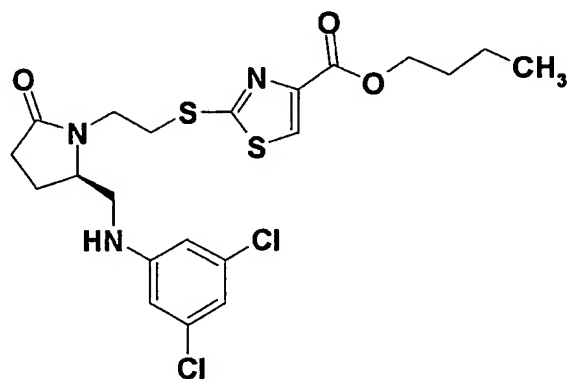
3.47 (m, 3 H) 3.87 (m, 2 H) 4.33 (t, J=6.77 Hz, 2 H) 8.00 (s, 1 H)。

# 実施例 15 (1) ~ 15 (10)

n-ヘプチルアミンの代わりに相当するアミン誘導体を用いて、実施例 15 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

## 実施例 15 (1)

2- (2- ( (2R) -2- (3, 5-ジクロロフェニルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸・ブチルエステル



TLC : Rf 0.63 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.96 (t, J=7.28 Hz, 3 H) 1.43 (m, 2 H) 1.72 (m, 2 H) 1.88 (m, 1 H) 2.36 (m, 3 H) 3.32 (m, 3 H) 3.55 (m, 2 H) 3.94 (m, 1 H) 4.10 (m, 1 H) 4.31 (t, J=6.46 Hz, 2 H) 4.73 (m, 1 H) 6.45 (d, J=1.79 Hz, 2 H) 6.64 (t, J=1.79 Hz, 1 H) 8.01 (s, 1 H)。

## 実施例 15 (2)

2- (2- ( (2R) -5-オキソ-2- (ピペリジン-1-イルメチル)

ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸・ブチルエステル

TLC: Rf 0.29 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.97 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 1.44 (m, 8 H) 1.72 (m, 3 H) 2.07 (m, 1 H) 2.26 (m, 4 H) 2.41 (m, 4 H) 3.50 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 3.67 (m, 1 H) 3.92 (m, 2 H) 4.33 (t, J=6.77 Hz, 2 H) 8.01 (s, 1 H)。

#### 実施例 15 (3)

2- (2- ((2R)-2- (モルホリン-4-イルメチル) -5-オキソ  
10 ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸・ブチルエステル

TLC: Rf 0.51 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.97 (t, J=7.41 Hz, 3 H) 1.45 (m, 2 H) 1.74 (m, 3 H) 2.10 (m, 1 H) 2.32 (m, 5 H) 2.51 (m, 3 H) 3.51 (t, J=7.05 Hz, 2 H) 3.65 (m, 5 H) 3.96 (m, 2 H) 4.33 (t, J=6.77 Hz, 2 H) 8.00 (s, 1 H)。

#### 実施例 15 (4)

2- (2- ((2R)-2- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) -  
5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-  
20 -カルボン酸・ブチルエステル

TLC: Rf 0.27 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.97 (t, J=7.41 Hz, 3 H) 1.45 (m, 2 H) 1.73 (m, 3 H) 2.08 (m, 1 H) 2.25 (s, 3 H) 2.45 (m, 12 H) 3.51 (t, J=6.68 Hz, 2 H) 3.66 (m, 1 H) 3.93 (m, 2 H) 4.33 (t, J=6.77 Hz, 2 H) 8.01 (s, 1 H)。

#### 実施例 15 (5)

2- (2- ( (2R) -2- (4- (t-ブトキシカルボニル) ピペラジン  
-1-イルメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1,  
3-チアゾール-4-カルボン酸・ブチルエステル

TLC : Rf 0.37 (酢酸エチル) ;

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.97 (t, J=7.50 Hz, 3 H) 1.45 (m, 2 H) 1.45 (s, 9 H) 1.74 (m, 3 H) 2.11 (m, 1 H) 2.40 (m, 8 H) 3.35 (t, J=4.94 Hz, 4 H) 3.50 (t, J=6.87 Hz, 2 H) 3.63 (m, 1 H) 3.95 (m, 2 H) 4.33 (t, J=6.77 Hz, 2 H) 8.01 (s, 1 H)。

#### 実施例 15 (6)

- 10 2- (2- ( (2R) -2- (4-ベンジルピペラジン-1-イルメチル)  
-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-  
4-カルボン酸・ブチルエステル

TLC : Rf 0.08 (酢酸エチル) ;

- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.96 (t, J=7.41 Hz, 3 H) 1.44 (m, 2 H) 1.71 (m, 3 H) 2.09 (m, 1 H) 2.40 (m, 12 H) 3.45 (s, 2 H) 3.50 (t, J=6.77 Hz, 2 H) 3.67 (m, 1 H) 3.91 (m, 2 H) 4.30 (t, J=6.77 Hz, 2 H) 7.28 (m, 5 H) 8.00 (s, 1 H)。

#### 実施例 15 (7)

- 20 2- (2- ( (2R) -2-シクロヘキシルアミノメチル-5-オキソピロ  
リジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸・  
ブチルエステル

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

- 25 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.99 (m, 5 H) 1.21 (m, 4 H) 1.49 (m, 4 H) 1.81 (m, 5 H) 2.13 (m, 1 H) 2.38 (m, 3 H) 2.79 (d, J=5.13 Hz, 2 H) 3.47 (m, 3 H) 3.87 (m, 2 H) 4.33 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 8.00 (s, 1 H)。

## 実施例 15 (8)

2- (2- ( (2R) -2-ベンジルアミノメチル-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸・ブチルエステル

5 TLC : Rf 0.36 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.96 (t, J=7.30 Hz, 3 H) 1.44 (m, 2 H) 1.72 (m, 2 H) 1.96 (m, 1 H) 2.22 (m, 2 H) 2.46 (m, 1 H) 2.90 (m, 2 H) 3.43 (m, 3 H) 3.90 (m, 4 H) 4.29 (t, J=6.70 Hz, 2 H) 7.29 (m, 5 H) 7.97 (s, 1 H)。

## 10 実施例 15 (9)

2- (2- ( (2R) -2- (N-シクロヘキシル-N-メチルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸・ブチルエステル

TLC : Rf 0.59 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.97 (t, J=7.51 Hz, 3 H) 1.15 (m, 5 H) 1.45 (m, 2 H) 1.72 (m, 8 H) 2.06 (m, 1 H) 2.20 (s, 3 H) 2.28 (m, 2 H) 2.41 (m, 2 H) 2.53 (dd, J=12.90, 6.30 Hz, 1 H) 3.49 (t, J=6.68 Hz, 2 H) 3.63 (dt, J=13.73, 6.68 Hz, 1 H) 3.80 (m, 1 H) 3.95 (dt, J=13.73, 6.68 Hz, 1 H) 4.33 (t, J=6.77 Hz, 2 H) 8.01 (s, 1 H)。

## 20 実施例 15 (10)

2- (2- ( (2R) -2- (N-ベンジル-N-シクロヘキシルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸・ブチルエステル

TLC : Rf 0.76 (酢酸エチル) ;

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.97 (t, J=7.32 Hz, 3 H) 1.17 (m, 5 H) 1.45 (m, 2 H) 1.78 (m, 8 H) 1.96 (m, 1 H) 2.21 (m, 2 H) 2.40 (m, 2 H) 2.69 (dd, J=13.18, 5.13 Hz, 1 H) 3.45

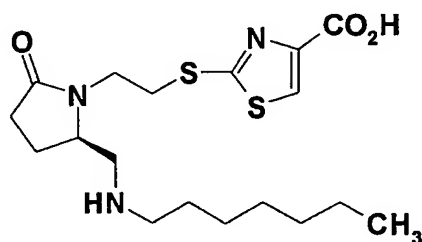
(m, 5 H) 3.64 (d, J=13.80 Hz, 1 H) 3.85 (m, 1 H) 4.31 (t, J=6.68 Hz, 2 H) 7.24 (m, 5 H) 7.97 (s, 1 H)。

#### 実施例 16 (1) ～ 16 (61)

- 5 実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 15、15 (1) ～ 15 (10) で製造した化合物または相当するエステルを用いて、実施例 2 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

#### 実施例 16 (1)

- 10 2-((2R)-2-ヘプチルアミノメチル-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸



TLC: Rf 0.33 (塩化メチレン: メタノール=9:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.85 (t, J=6.90 Hz, 3 H) 1.25 (m, 8 H) 1.79 (m, 3 H) 2.32 (m, 3

- 15 H) 2.52 (m, 1 H) 2.91 (dd, J=11.81, 9.34 Hz, 1 H) 3.09 (dd, J=9.34, 7.32 Hz, 2 H) 3.32 (m, 2 H) 3.58 (m, 1 H) 3.74 (m, 2 H) 4.39 (m, 1 H) 7.88 (s, 1 H)。

#### 実施例 16 (2)

- 2-((2R)-2-(3, 5-ジクロロフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸
- 20

TLC: Rf 0.40 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=90:10:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.88 (m, 1 H) 2.21 (m, 1 H) 2.45 (m, 2 H) 3.42 (m, 5 H) 3.61 (br. s., 2 H) 4.00 (m, 2 H) 6.47 (d, J=1.80 Hz, 2 H) 6.67 (t, J=1.80 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

#### 実施例 16 (3)

- 5 2- (2- ( (2R) - 2- (N-アセチル-N- (3, 5-ジクロロフェニル) アミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.31 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.71 (m, 1 H) 1.96 (s, 3 H) 2.15 (m, 1 H) 2.39 (m, 2 H) 3.44 (m, 4 H) 3.95 (m, 2 H) 4.28 (m, 1 H) 7.13 (d, J=1.65 Hz, 2 H) 7.40 (t, J=1.65 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

#### 実施例 16 (4)

- 15 2- (2- ( (2R) - 5-オキソ-2- (ピペリジン-1-イルメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.20 (クロロホルム: メタノール: 水 = 40 : 10 : 1) ;

- 20 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.51 (m, 2 H) 1.82 (m, 5 H) 2.34 (m, 3 H) 2.65 (dd, J=13.18, 6.77 Hz, 1 H) 2.84 (m, 3 H) 3.08 (dd, J=13.18, 4.03 Hz, 1 H) 3.47 (m, 4 H) 3.90 (m, 1 H) 4.27 (m, 1 H) 7.98 (s, 1 H)。

#### 実施例 16 (5)

- 25 2- (2- ( (2R) - 2- (モルホリン-4-イルメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.28 (クロロホルム: メタノール: 水 = 40 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.78 (m, 1 H) 2.16 (m, 1 H) 2.51 (m, 8 H) 3.44 (m, 2 H) 3.70 (m, 5 H) 3.95 (m, 2 H) 8.08 (s, 1 H)。

#### 実施例 16 (6)

- 5 2- (2- ( (2 R) - 2- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.07 (クロロホルム: メタノール: 水 = 40 : 10 : 1) ;

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.59 (m, 1 H) 2.05 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.39 (m, 2 H) 2.68 (s, 3 H) 2.68 (m, 2 H) 3.06 (m, 7 H) 3.46 (m, 1 H) 3.62 (m, 2 H) 3.97 (m, 2 H) 7.89 (s, 1 H)。

#### 実施例 16 (7)

- 15 2- (2- ( (2 R) - 2- (4- (t-ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イルメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.42 (クロロホルム: メタノール: 水 = 40 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.47 (s, 9 H) 1.83 (m, 1 H) 2.18 (m, 1 H) 2.53 (m, 8 H) 3.43 (m, 6 H) 3.70 (m, 1 H) 3.95 (m, 2 H) 8.08 (s, 1 H)。

20

#### 実施例 16 (8)

2- (2- ( (2 R) - 2- (4-ベンジルピペラジン-1-イルメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

- 25 TLC: Rf 0.35 (クロロホルム: メタノール: 水 = 40 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.69 (m, 1 H) 2.09 (m, 1 H) 2.35 (m, 3 H) 2.91 (m, 9 H) 3.48 (m,

3 H) 3.83 (m, 2 H) 4.00 (d, J=13.18 Hz, 1 H) 4.13 (d, J=13.18 Hz, 1 H) 7.40 (m, 5 H)  
8.07 (s, 1 H)。

#### 実施例 16 (9)

- 5 2- (2- ( (2 R) - 2-シクロヘキシルアミノメチル-5-オキシピロ  
リジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸  
TLC: Rf 0.36 (クロロホルム: メタノール: 水= 40 : 10 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.21 (m, 3 H) 1.59 (m, 3 H) 1.83 (m, 2 H) 2.37 (m, 6 H) 2.81 (m,  
1 H) 3.26 (m, 3 H) 3.57 (m, 1 H) 3.77 (m, 2 H) 4.44 (m, 1 H) 7.88 (s, 1 H)。

10

#### 実施例 16 (10)

- 2- (2- ( (2 R) - 2-ベンジルアミノメチル-5-オキシピロリジン  
-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸  
TLC: Rf 0.70 (塩化メチレン: メタノール: 水= 80 : 20 : 1) ;  
15 NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): δ 1.81 (m, 1 H) 2.07 (m, 2 H) 2.28 (m, 1 H) 2.76 (m, 1 H)  
2.88 (m, 1 H) 3.34 (m, 3 H) 3.51 (br. s., 2 H) 3.81 (m, 4 H) 7.32 (m, 5 H) 8.26 (s, 1  
H)。

#### 実施例 16 (11)

- 20 2- (2- ( (2 R) - 2- (N-シクロヘキシル-N-メチルアミノメチ  
ル) -5-オキシピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾ  
ール-4-カルボン酸  
TLC: Rf 0.13 (塩化メチレン: メタノール: 水= 40 : 10 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.09 (m, 1 H) 1.30 (m, 4 H) 1.68 (m, 1 H) 1.92 (m, 5 H) 2.36 (m,  
25 3 H) 2.63 (s, 3 H) 2.77 (dd, J=12.90, 8.33 Hz, 1 H) 2.93 (m, 1 H) 3.03 (dd, J=12.90,  
3.00 Hz, 1 H) 3.42 (m, 3 H) 3.95 (m, 1 H) 4.37 (m, 1 H) 7.96 (s, 1 H)。

## 実施例 16 (12)

2- (2- ( (2R) -2- (N-ベンジル-N-シクロヘキシルアミノメ  
チル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾ  
5-ール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.29 (酢酸エチル: メタノール=4:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.19 (m, 5 H) 1.63 (m, 1 H) 1.80 (m, 5 H) 1.99 (m, 1 H) 2.26 (m,  
2 H) 2.49 (m, J=13.27, 7.23 Hz, 2 H) 2.72 (dd, J=13.36, 5.49 Hz, 1 H) 3.16 (m, 2 H)  
3.47 (m, 2 H) 3.61 (d, J=13.20 Hz, 1 H) 3.69 (d, J=13.20 Hz, 1 H) 3.94 (m, 1 H) 7.28  
10 (m, 5 H) 8.05 (s, 1 H)。

## 実施例 16 (13)

2- (2- ( (2R) -2-ヘキシルアミノメチル-5-オキソピロリジン  
-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

15 TLC: Rf 0.32 (塩化メチレン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.84 (t, J=6.90 Hz, 3 H) 1.29 (m, 6 H) 1.79 (m, 3 H) 2.32 (m, 3  
H) 2.51 (m, 1 H) 2.93 (dd, J=11.90, 8.88 Hz, 1 H) 3.09 (dd, J=8.88, 7.60 Hz, 2 H)  
3.32 (m, 2 H) 3.58 (m, 1 H) 3.74 (m, 2 H) 4.39 (m, 1 H) 7.89 (s, 1 H)。

## 20 実施例 16 (14)

2- (2- ( (2R) -5-オキソ-2- (4-フェニルピペリジン-1-  
イルメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-  
4-カルボン酸

TLC: Rf 0.30 (塩化メチレン: メタノール=9:1);

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.94 (m, 5 H) 2.25 (m, 2 H) 2.55 (m, 5 H) 3.01 (m, 1 H) 3.36 (m,  
4 H) 3.63 (m, 1 H) 3.92 (m, 1 H) 4.19 (m, 1 H) 7.19 (m, 3 H) 7.28 (m, 2 H) 8.01 (s, 1

H)。

実施例 16 (15)

2- (2- ( (2R) -2- (4-ベンジルピペリジン-1-イルメチル)  
5 -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-  
4-カルボン酸

TLC : Rf 0.32 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.64 (m, 5 H) 1.90 (m, 1 H) 2.32 (m, 5 H) 2.53 (d, J=4.94 Hz, 2  
H) 2.66 (dd, J=13.09, 7.14 Hz, 1 H) 3.11 (dd, J=13.09, 4.67 Hz, 1 H) 3.44 (m, 5 H)  
10 3.89 (dt, J= 14.01, 7.09 Hz, 1 H) 4.25 (m, 1 H) 7.10 (m, 2 H) 7.24 (m, 3 H) 8.00 (s, 1  
H)。

実施例 16 (16)

2- (2- ( (2R) -5-オキソ-2- (3-フェニルプロピルアミノメ  
15 チル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カ  
ルボン酸

TLC : Rf 0.35 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 2.16 (m, 6 H) 2.45 (m, 1 H) 2.56 (t, J=7.69 Hz, 2 H) 2.93 (dd,  
J=12.36, 8.33 Hz, 1 H) 3.04 (dd, J=9.06, 7.05 Hz, 2 H) 3.22 (m, 1 H) 3.34 (m, 1 H)  
20 3.58 (m, 3 H) 4.28 (m, 1 H) 7.04 (m, 2 H) 7.19 (m, 3 H) 7.89 (s, 1 H)。

実施例 16 (17)

2- (2- ( (2R) -2- ( (ナフタレン-2-イルメチル) アミノメチ  
ル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾ  
25 ル-4-カルボン酸

TLC : Rf 0.28 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.98 (s, 1H), 7.77-7.63 (m, 4H), 7.52 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.8-7.37 (m, 2H), 4.34 (d, J = 133.2 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.10 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.66-3.32 (m, 3H), 3.13 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.42-1.98 (m, 4H)。

5 実施例 16 (18)

2- (2- ( (2R) - 2- (3, 5-ジメチルピペリジン-1-イルメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC : Rf 0.19 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.99 (s, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.85-3.65 (m, 2H), 3.55-3.02 (m, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.58 (dd, J = 12.9 Hz, 6.9 Hz, 1H), 2.50-2.15 (m, 3H), 2.10-1.70 (m, 4H), 0.90 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 0.61 (q, J = 11.9 Hz, 1H)。

15 実施例 16 (19)

2- (2- ( (2R) - 5-オキソ-2- (2-フェニルエチルアミノ) メチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC : Rf 0.25 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

- 20 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.91 (s, 1H), 7.21-7.13 (m, 3H), 7.09-7.01 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.76-3.47 (m, 3H), 3.44-3.04 (m, 6H), 2.94 (dd, J = 12.0, 8.7 Hz, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.39-2.18 (m, 3H)。

実施例 16 (20)

- 25 2- (2- ( (2R) - 5-オキソ-2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ)

－ 1, 3－チアゾール－ 4－カルボン酸

TLC : Rf 0.37 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.96 and 7.69 (each m, 1H), 7.91 and 7.87 (each s, 1H), 7.36-7.21 (m, 1H), 7.19-7.00 (m, 1H), 7.19-7.00 and 6.89 (each m, 1H), 5.05 and 4.43  
 5 (each m, 1H), 4.72-4.55 (m, 1H), 3.86-3.66 (m, 1H), 3.64-3.43 (m, 1H), 3.38-3.10 (m, 3H), 2.90-2.62 (m, 3H), 2.58-1.85 (m, 8H)。

実施例 16 (21)

2－ (2－ ( (2R) － 2－ (1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン  
 10 － 2－イルメチル) － 5－オキソピロリジン－ 1－イル) エチルチオ) － 1, 3－チアゾール－ 4－カルボン酸

TLC : Rf 0.24 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.00 (s, 1H), 7.24-7.07 (m, 3H), 7.03 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.91 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.65 (m, 1H),  
 15 3.45-3.34 (m, 2H), 3.20-2.85 (m, 5H), 2.70 (dd, J = 12.9, 6.0 Hz, 1H), 2.54-2.10 (m, 3H), 1.88 (m, 1H)。

実施例 16 (22)

2－ (2－ ( (2R) － 2－ (2－ (3, 5－ジクロロフェノキシ) エチル  
 20 アミノメチル) － 5－オキソピロリジン－ 1－イル) エチルチオ) － 1, 3－チアゾール－ 4－カルボン酸 ・ トリフルオロ酢酸塩

TLC : Rf 0.22 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 40 : 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  2.02 (m, 1H) 2.39 (m, 3H) 3.30 (m, 1H) 3.58 (m, 6H) 3.84 (m, 1H) 4.25 (m, 1H) 4.37 (m, 2H) 6.93 (d, J=1.74 Hz, 2H) 7.04 (t, J=1.74 Hz, 1  
 25 H) 8.23 (s, 1H)。

## 実施例 16 (23)

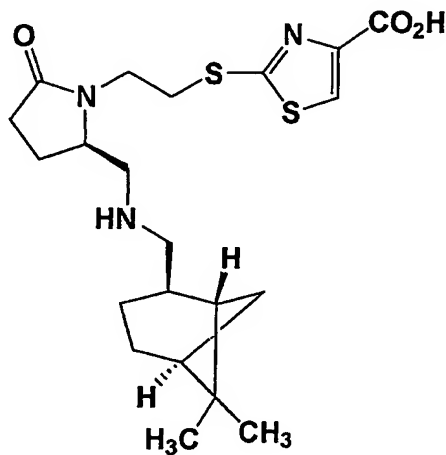
2-(2-((2R)-5-オキソ-2-(3-トリフルオロメトキシフェニルアミノメチル)ピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

5 TLC: Rf 0.33 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.3) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.86 (m, 1 H) 2.14 (m, 1 H) 2.40 (m, 2 H) 3.37 (m, 5 H) 3.96 (m, 2 H) 6.37 (s, 1 H) 6.47 (m, 2 H) 7.08 (m, 1 H) 8.04 (s, 1 H)。

## 実施例 16 (24)

10 2-(2-((2R)-2-(((1S, 2R, 5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-2-イル)メチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸



15 TLC: Rf 0.52 (塩化メチレン: メタノール: 水 = 40 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.90 (m, 1 H) 0.97 (s, 3 H) 1.17 (s, 3 H) 1.43 (m, 1 H) 1.97 (m, 6 H) 2.32 (m, 4 H) 2.52 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 3.29 (m, 3 H) 3.53 (m, 2 H) 3.80 (m, 1 H) 4.49 (m, 1 H) 7.83 (s, 1 H)。

## 実施例 16 (25)

2- (2- ( (2R) -2- (3-メチルシクロヘキシルアミノメチル) -  
5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4  
5 -カルボン酸

## 高極性体

TLC: Rf 0.43 (塩化メチレン: メタノール: 水=40:10:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.98 (m, 3 H) 1.65 (m, 7 H) 2.11 (m, 2 H) 2.30 (m, 3 H) 2.48 (m,  
1 H) 2.84 (m, 1 H) 3.54 (m, 6 H) 4.39 (m, 1 H) 7.83 (m, 1 H)。

10

## 実施例 16 (26)

2- (2- ( (2R) -2- (3-メチルシクロヘキシルアミノメチル) -  
5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4  
-カルボン酸

15 低極性体

TLC: Rf 0.45 (塩化メチレン: メタノール: 水=40:10:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.89 (m, 4 H) 1.34 (m, 4 H) 1.68 (m, 1 H) 1.84 (m, 1 H) 2.22 (m,  
5 H) 2.48 (m, 1 H) 2.81 (m, 1 H) 3.25 (m, 3 H) 3.58 (m, 1 H) 3.74 (m, 2 H) 4.41 (m,  
1 H) 7.83 (m, 1 H)。

20

## 実施例 16 (27)

2- (2- ( (2R) -2- (4-メチルシクロヘキシルアミノメチル) -  
5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4  
-カルボン酸

25 高極性体

TLC: Rf 0.45 (塩化メチレン: メタノール: 水=40:10:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.93 (d, J=6.96 Hz, 3 H) 1.55 (m, 4 H) 1.87 (m, 5 H) 2.31 (m, 3 H) 2.48 (m, 1 H) 2.88 (m, 1 H) 3.18 (m, 1 H) 3.31 (m, 2 H) 3.57 (m, 1 H) 3.74 (m, 2 H) 4.44 (m, 1 H) 7.86 (s, 1 H)。

5 実施例 16 (28)

2- (2- ( (2R) -2- (4-メチルシクロヘキシルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

低極性体

10 TLC: Rf 0.46 (塩化メチレン: メタノール: 水=40:10:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.90 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.00 (m, 2 H) 1.37 (m, 1 H) 1.60 (m, 2 H) 1.80 (m, 2 H) 2.24 (m, 5 H) 2.49 (m, 1 H) 2.80 (m, 1 H) 3.19 (m, 1 H) 3.30 (m, 2 H) 3.57 (m, 1 H) 3.74 (m, 2 H) 4.41 (m, 1 H) 7.82 (s, 1 H)。

15 実施例 16 (29)

2- (2- ( (2R) -2-シクロヘキシルメチルアミノメチル-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.41 (塩化メチレン: メタノール: 水=40:10:1) ;

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.07 (m, 5 H) 1.76 (m, 6 H) 2.41 (m, 4 H) 2.95 (m, 3 H) 3.29 (m, 2 H) 3.52 (m, 1 H) 3.64 (m, 1 H) 3.81 (m, 1 H) 4.50 (m, 1 H) 7.85 (s, 1 H)。

実施例 16 (30)

2- (2- ( (2R) -2- (インダン-1-イルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.47 (塩化メチレン: メタノール: 水 = 40 : 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1.90 (m, 1 H) 2.40 (m, 5 H) 3.33 (m, 8 H) 3.87 (m, 1 H) 4.48 (m, 1 H) 7.27 (m, 3 H) 7.54 (d, J=7.2 Hz, 0.4 H) 7.67 (d, J=7.2 Hz, 0.6 H) 7.89 (s, 0.6 H) 7.97 (s, 0.4 H)。

5

#### 実施例 16 (31)

2- (2- ( (2R) -5-オキソ-2- ( (テトラヒドロフラン-2-イルメチル) アミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

10 TLC: Rf 0.19 (塩化メチレン: メタノール: 水 = 40 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.50 (m, 1 H) 1.87 (m, 2 H) 2.06 (m, 1 H) 2.38 (m, 4 H) 2.97 (m, 2 H) 3.36 (m, 4 H) 3.57 (m, 1 H) 3.81 (m, 3 H) 4.35 (m, 2 H) 7.84 (m, 1 H)。

#### 実施例 16 (32)

15 2- (2- ( (2R) -2- (2-メチルベンジルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.43 (塩化メチレン: メタノール: 水 = 40 : 10 : 1) ;

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.08 (m, 1 H) 2.31 (m, 3 H) 2.35 (s, 3 H) 2.76 (m, 1 H) 3.21 (m, 2 H) 3.50 (m, 2 H) 3.70 (m, 1 H) 4.00 (d, J=13.60 Hz, 1 H) 4.21 (d, J=13.60 Hz, 1 H) 4.38 (m, 1 H) 7.14 (m, 3 H) 7.47 (d, J=7.30 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H)。

#### 実施例 16 (33)

25 2- (2- ( (2R) -2- (2- (1-シクロヘキセン-1-イル) エチルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC : Rf 0.49 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 40 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.53 (m, 4 H) 1.88 (m, 4 H) 2.41 (m, 6 H) 2.93 (m, 1 H) 3.19 (m, 2 H) 3.34 (m, 2 H) 3.58 (m, 1 H) 3.73 (m, 2 H) 4.38 (m, 1 H) 5.41 (m, 1 H) 7.86 (s, 1 H)。

5

#### 実施例 16 (34)

2 - (2 - ((2R) - 5 - オキソ - 2 - ((2R) - 2 - フェニルプロピルアミノメチル) ピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

10 TLC : Rf 0.43 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 40 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.34 (d, J=7.00 Hz, 3 H) 2.24 (m, 4 H) 2.59 (m, 1 H) 3.18 (m, 6 H) 3.60 (m, 2 H) 4.30 (m, 1 H) 7.13 (m, 2 H) 7.22 (m, 3 H) 7.90 (s, 1 H)。

#### 実施例 16 (35)

15 2 - (2 - ((2R) - 2 - (2 - (エチルチオ) エチルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

TLC : Rf 0.32 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 40 : 10 : 1) ;

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.18 (t, J=7.40 Hz, 3 H) 2.30 (m, 3 H) 2.50 (q, J=7.40 Hz, 2 H) 2.52 (m, 1 H) 2.91 (m, 2 H) 3.07 (dd, J=12.30, 7.70 Hz, 1 H) 3.28 (m, 3 H) 3.41 (m, 1 H) 3.68 (m, 3 H) 4.28 (m, 1 H) 7.92 (s, 1 H)。

#### 実施例 16 (36)

25 2 - (2 - ((2R) - 2 - (2 - (2 - フルオロフェニル) エチルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

TLC: Rf 0.43 (塩化メチレン: メタノール: 水 = 40 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.31 (m, 3 H) 2.53 (m, 1 H) 2.99 (m, 1 H) 3.15 (m, 2 H) 3.26 (m, 1 H) 3.38 (m, 3 H) 3.66 (m, 3 H) 4.33 (m, 1 H) 6.94 (m, 2 H) 7.06 (m, 1 H) 7.16 (m, 1 H) 7.89 (s, 1 H)。

5

#### 実施例 16 (37)

2- (2- ((2R)-2-シクロオクチルアミノメチル-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.49 (塩化メチレン: メタノール: 水 = 40 : 10 : 1) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.51 (m, 8 H) 1.79 (m, 4 H) 2.14 (m, 2 H) 2.31 (m, 2 H) 2.48 (m, 1 H) 2.78 (m, 1 H) 3.30 (m, 2 H) 3.52 (m, 3 H) 3.74 (m, 2 H) 4.41 (m, 1 H) 7.82 (s, 1 H)。

#### 実施例 16 (38)

15 2- (2- ((2R)-2- (2, 3-ジメチルフェニルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.59 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.2) ;

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.97 (m, 4 H) 2.19 (m, 4 H) 2.44 (m, 2 H) 3.35 (m, 4 H) 3.57 (m, 1 H) 3.98 (m, 2 H) 6.47 (d, J=8.42 Hz, 1 H) 6.61 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 6.99 (t, J=7.87 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H)。

#### 実施例 16 (39)

25 2- (2- ((2R)-2- (3, 4-ジメチルフェニルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.54 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.87 (m, 1 H) 2.12 (m, 7 H) 2.38 (m, 2 H) 3.37 (m, 5 H) 3.93 (m, 2 H) 6.34 (m, 2 H) 6.88 (d, J=8.06 Hz, 1 H) 8.02 (s, 1 H)。

5 実施例 16 (40)

2-(2-((2R)-5-オキソ-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ  
ナフタレン-1-イルアミノメチル)ピロリジン-1-イル)エチルチオ)-  
1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.57 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.2) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.88 (m, 3 H) 2.35 (m, 5 H) 2.73 (t, J=6.04 Hz, 2 H) 3.38 (m, 4  
H) 3.59 (m, 1 H) 4.02 (dd, J=8.42, 4.76 Hz, 2 H) 4.02 (m, 2 H) 6.44 (d, J=8.06 Hz, 1  
H) 6.56 (d, J=6.96 Hz, 1 H) 7.02 (d, J=7.69 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H)。

実施例 16 (41)

15 2-(2-((2R)-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノメ  
チル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1, 3-チアゾ  
ール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.47 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.2) ;

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.86 (m, 1 H) 2.15 (m, 1 H) 2.39 (m, 2 H) 3.34 (m, 5 H) 3.95 (m,  
2 H) 6.38 (m, 1 H) 6.55 (dd, J=5.86, 2.93 Hz, 1 H) 6.88 (t, J=8.79 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1  
H)。

実施例 16 (42)

25 2-(2-((2R)-2-(3-クロロ-4-メチルフェニルアミノメチ  
ル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1, 3-チアゾ  
ール-4-カルボン酸

TLC : Rf 0.53 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.85 (m, 1 H) 2.13 (m, 4 H) 2.38 (m, 2 H) 3.36 (m, 5 H) 3.94 (m, 2 H) 6.36 (dd, J=8.24, 2.38 Hz, 1 H) 6.55 (d, J=2.56 Hz, 1 H) 6.93 (d, J=8.42 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H)。

5

実施例 16 (43)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (3, 5 - ジメチルフェニルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

10 TLC : Rf 0.54 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.89 (m, 1 H) 2.11 (m, 7 H) 2.37 (m, 2 H) 3.30 (m, 4 H) 3.50 (m, 1 H) 3.93 (m, 2 H) 6.19 (s, 2 H) 6.35 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H)。

実施例 16 (44)

15 2 - (2 - ((2R) - 2 - (3 - ブロモフェニルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

TLC : Rf 0.57 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 80 : 20 : 1) ;

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.92 (m, 1 H) 2.21 (m, 1 H) 2.46 (m, 2 H) 3.43 (m, 5 H) 4.01 (m, 2 H) 6.54 (m, 1 H) 6.77 (t, J=2.00 Hz, 1 H) 6.86 (m, 1 H) 7.02 (t, J=8.10 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H)。

実施例 16 (45)

25 2 - (2 - ((2R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

TLC: Rf 0.59 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 = 80 : 20 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.91 (m, 1 H) 2.21 (m, 1 H) 2.46 (m, 2 H) 3.43 (m, 5 H) 4.02 (m, 2 H) 6.47 (dd, J=8.80, 2.80 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=2.80 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H)。

5

#### 実施例 16 (46)

2- (2- ((2R)-5-オキソ-2- (3-トリフルオロメチルフェニルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

10 TLC: Rf 0.59 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 = 80 : 20 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.94 (m, 1 H) 2.20 (m, 1 H) 2.48 (m, 2 H) 3.46 (m, 5 H) 4.05 (m, 2 H) 6.79 (m, 2 H) 6.97 (m, 1 H) 7.26 (m, 1 H) 8.11 (s, 1 H)。

#### 実施例 16 (47)

15 2- (2- ((2R)-2- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.57 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 = 80 : 20 : 1) ;

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.94 (m, 1 H) 2.24 (m, 1 H) 2.48 (m, 2 H) 3.45 (m, 5 H) 4.04 (m, 2 H) 6.76 (m, 2 H) 7.01 (t, J=9.30 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H)。

#### 実施例 16 (48)

2- (2- ((2R)-2- (4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

25

TLC: Rf 0.57 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 = 80 : 20 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.92 (m, 1 H) 2.24 (m, 1 H) 2.47 (m, 2 H) 3.45 (m, 5 H) 4.03 (m, 2 H) 6.69 (dd, J=8.60, 2.60 Hz, 1 H) 6.89 (d, J=2.60 Hz, 1 H) 7.25 (m, 1 H) 8.11 (s, 1 H)。

5 実施例 16 (49)

2- (2- ((2R)-5-オキソ-2- (3, 4, 5-トリクロロフェニルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.57 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=80:20:1) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.90 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.47 (m, 2 H) 3.45 (m, 5 H) 4.01 (m, 2 H) 6.64 (m, 2 H) 8.12 (m, 1 H)。

実施例 16 (50)

2- (2- ((2R)-2- (3-ブロモ-4-メチルフェニルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.57 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=80:20:1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.93 (m, 1 H) 2.19 (m, 1 H) 2.27 (s, 3 H) 2.46 (m, 2 H) 3.43 (m, 5 H) 4.01 (m, 2 H) 6.50 (dd, J=8.40, 2.40 Hz, 1 H) 6.84 (d, J=2.40 Hz, 1 H) 7.01 (d, J=8.40 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

実施例 16 (51)

2- (2- ((2R)-2- (1-メチルヘキシルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

25 TLC: Rf 0.50 (塩化メチレン: メタノール: 水=40:10:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.85 (m, 3 H) 1.31 (m, 9 H) 1.56 (m, 1 H) 1.92 (m, 1 H) 2.32 (m, 3 H) 2.49 (m, 1 H) 2.76 (m, 1 H) 3.31 (m, 3 H) 3.56 (m, 3 H) 3.80 (m, 1 H) 4.46 (m, 1 H) 7.81 (m, 1 H)。

5 実施例 16 (52)

2- (2- ( (2R) -2- (2-エチルヘキシルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.51 (塩化メチレン: メタノール: 水=40:10:1) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.80 (m, 6 H) 1.27 (m, 9 H) 1.76 (m, 1 H) 2.34 (m, 3 H) 2.51 (m, 1 H) 2.99 (m, 3 H) 3.28 (m, 2 H) 3.57 (m, 2 H) 3.80 (m, 1 H) 4.54 (m, 1 H) 7.89 (s, 1 H)。

実施例 16 (53)

15 2- (2- ( (2R) -2-オクチルアミノメチル-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.52 (塩化メチレン: メタノール: 水=40:10:1) ;

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.85 (t, J=6.90 Hz, 3 H) 1.27 (m, 10 H) 1.79 (m, 2 H) 2.33 (m, 3 H) 2.51 (m, 1 H) 2.88 (m, 1 H) 3.09 (m, 2 H) 3.31 (m, 2 H) 3.68 (m, 3 H) 4.41 (m, 1 H) 7.82 (s, 1 H)。

実施例 16 (54)

2- (2- ( (2R) -2-ノニルアミノメチル-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

25 TLC: Rf 0.52 (塩化メチレン: メタノール: 水=40:10:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.86 (t, J=6.90 Hz, 3 H) 1.25 (m, 12 H) 1.79 (m, 2 H) 2.32 (m, 3

H) 2.51 (m, 1 H) 2.90 (m, 1 H) 3.08 (m, 2 H) 3.31 (m, 2 H) 3.66 (m, 3 H) 4.40 (m, 1 H) 7.85 (s, 1 H)。

実施例 16 (55)

5 2- (2- ( (2R) -2- ( (1S) -1-シクロヘキシルエチルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.46 (塩化メチレン: メタノール: 水=40:10:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.08 (m, 5 H) 1.35 (d, J=6.80 Hz, 3 H) 1.72 (m, 6 H) 2.31 (m, 3 H) 2.48 (m, 1 H) 2.80 (m, 1 H) 3.29 (m, 3 H) 3.52 (m, 1 H) 3.65 (m, 1 H) 3.82 (m, 1 H) 4.53 (m, 1 H) 7.83 (s, 1 H)。

実施例 16 (56)

2- (2- ( (2R) -2- (アダマンタン-1-イルメチルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.49 (塩化メチレン: メタノール: 水=40:10:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.58 (m, 12 H) 1.86 (m, 3 H) 2.35 (m, 3 H) 2.53 (m, 1 H) 2.72 (s, 2 H) 3.23 (m, 3 H) 3.58 (m, 2 H) 3.83 (m, 1 H) 4.66 (m, 1 H) 7.94 (s, 1 H)。

20

実施例 16 (57)

2- (2- ( (2R) -2- (3-クロロ-2-メチルフェニルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

25 TLC: Rf 0.64 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=80:20:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.97 (m, 1 H) 2.18 (s, 3 H) 2.21 (m, 1 H) 2.48 (m, 2 H) 3.39 (m,

4 H) 3.59 (m, 1 H) 4.04 (m, 2 H) 6.51 (d, J=8.00 Hz, 1 H) 6.82 (d, J=8.00 Hz, 1 H)  
7.03 (t, J=8.00 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

#### 実施例 16 (58)

5 2- (2- ( (2R) -2- (2, 4-ジクロロフェニルアミノメチル) -  
5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4  
-カルボン酸

TLC: Rf 0.66 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 = 80 : 20 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.94 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.49 (m, 2 H) 3.40 (m, 4 H) 3.58 (m,  
10 1 H) 4.01 (m, 2 H) 6.59 (d, J=8.60 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=8.60, 2.40 Hz, 1 H) 7.27 (m,  
1 H) 8.10 (s, 1 H)。

#### 実施例 16 (59)

2- (2- ( (2R) -2- (5-クロロ-2-メトキシフェニルアミノメ  
15 チル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾ  
ール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.68 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 = 80 : 20 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.94 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.48 (m, 2 H) 3.37 (m, 4 H) 3.57 (m,  
1 H) 3.81 (s, 3 H) 4.01 (m, 2 H) 6.54 (m, 1 H) 6.65 (m, 2 H) 8.08 (s, 1 H)。

20

#### 実施例 16 (60)

2- (2- ( (2R) -2- (4-ブロモ-3-メチルフェニルアミノメチ  
ル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾ  
ール-4-カルボン酸

25 TLC: Rf 0.64 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 = 80 : 20 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.92 (m, 1 H) 2.22 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.46 (m, 2 H) 3.42 (m,

5 H) 4.01 (m, 2 H) 6.33 (dd, J=8.40, 2.50 Hz, 1 H) 6.50 (d, J=2.50 Hz, 1 H) 7.28 (m, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

#### 実施例 16 (61)

5 2- (2- ( (2R) -5-オキソ-2- (3-トリフルオロメチルチオフェニルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.64 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=80:20:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.94 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.48 (m, 2 H) 3.45 (m, 5 H) 4.03 (m,  
10 2 H) 6.71 (m, 1 H) 6.87 (m, 1 H) 7.00 (m, 1 H) 7.20 (t, J=7.80 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H)。

#### 実施例 17 (1) ~ (345)

n-ヘプチルアミンの代わりに相当するアミン誘導体を用いて、実施例 1  
5 → 実施例 16 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を  
15 得た。ただし、シリカゲルクロマトグラフィーの代わりに、逆抽出法もしくはイオン交換樹脂を用いて化合物を抽出した。

#### 実施例 17 (1)

2- (2- ( (2R) -2- ( (ナフタレン-1-イルメチル) アミノメチル)  
20 ル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間: 3.08 分;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V): 442 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 25 実施例 17 (2)

2- (2- ( (2R) -2- (2- (モルホリン-4-イル) エチルアミノ

メチル) - 5 - オキシピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チア  
ゾール - 4 - カルボン酸

HPLC 保持時間 : 2.70 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 415 (M + H)<sup>+</sup>。

5

実施例 17 (3)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (N, N - ビス (3 - メチルブチル) アミノメ  
チル) - 5 - オキシピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾ  
ール - 4 - カルボン酸

10 HPLC 保持時間 : 3.18 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 442 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (4)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (アゾカン - 1 - イルメチル) - 5 - オキシピ  
15 ロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸  
HPLC 保持時間 : 2.90 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 398 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (5)

20 2 - (2 - ((2R) - 2 - (N - (2 - ジエチルアミノエチル) - N - エ  
チルアミノメチル) - 5 - オキシピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1,  
3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

HPLC 保持時間 : 2.78 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 429 (M + H)<sup>+</sup>。

25

実施例 17 (6)

2- (2- ( (2R) - 5-オキソ-2- (ピペリジン-1-イルメチル)  
ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン  
酸

HPLC保持時間 : 2.79 分 ;

5 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 370 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例17 (7)

2- (2- ( (2R) - 2- (シクロブチルアミノメチル) - 5-オキソピ  
ロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

10 HPLC保持時間 : 2.80 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 356 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例17 (8)

2- (2- ( (2R) - 2- ( (1S, 2R, 5S) - 6, 6-ジメチルピ  
15 シクロ [3. 1. 1] ヘプト-2-イルメチルアミノメチル) - 5-オキソ  
ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン  
酸

HPLC保持時間 : 3.18 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 438 (M+H)<sup>+</sup>。

20

実施例17 (9)

2- (2- ( (2R) - 2-シクロペンチルアミノメチル-5-オキソピロ  
リジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.85 分 ;

25 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 370 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (10)

2- (2- ( (2R) -2- (2-メチルシクロヘキシルアミノメチル) -  
5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-  
カルボン酸

5 HPLC保持時間 : 2.96 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 398 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (11)

2- (2- ( (2R) -2- (3-メチルシクロヘキシルアミノメチル) -  
10 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-  
カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.00 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 398 (M+H)<sup>+</sup>。

## 15 実施例 17 (12)

2- (2- ( (2R) -2- (4-メチルシクロヘキシルアミノメチル) -  
5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-  
カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.00 分 ;

20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 398 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (13)

2- (2- ( (2R) -2-シクロヘキシルメチルアミノメチル-5-オキ  
ソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボ  
25 ン酸

HPLC保持時間 : 3.03 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 398 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (14)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エ  
5 チルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.69 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 413 (M + H)<sup>+</sup>。

10 実施例 17 (15)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (1 - エチルピロリジン - 2 - イルメチルアミ  
ノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チ  
アゾール - 4 - カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.70 分 ;

15 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 413 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (16)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (フラン - 2 - イルメチルアミノメチル) - 5  
- オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 -  
20 カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.85 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 382 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (17)

25 2 - (2 - ((2R) - 2 - (インダン - 1 - イルアミノメチル) - 5 - オ  
キシピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カル

ボン酸

HPLC保持時間 : 2.98 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 418 (M+H)<sup>+</sup>。

5 実施例 17 (18)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (N - (2 - プロペニル) - N - シクロヘキシルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.97 分 ;

10 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 424 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (19)

2 - (2 - ((2R) - 2 - シクロヘプチルアミノメチル - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

15 HPLC保持時間 : 2.98 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 398 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (20)

20 2 - (2 - ((2R) - 5 - オキソ - 2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - β - カルボリン - 2 - イルメチル) ピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.04 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 457 (M+H)<sup>+</sup>。

25 実施例 17 (21)

2 - (2 - ((2R) - 5 - オキソ - 2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル)

ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.74 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 356 (M+H)<sup>+</sup>。

5

実施例 17 (22)

2-(2-((2R)-5-オキソ-2-(テトラヒドロフラン-2-イルメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

10 HPLC保持時間 : 2.81 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 386 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (23)

2-(2-((2R)-2-(2-(インドール-3-イル)-1-メチルエチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

15

HPLC保持時間 : 3.06 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 459 (M+H)<sup>+</sup>。

20 実施例 17 (24)

2-(2-((2R)-2-(N-(2-(インドール-3-イル)エチル)-N-メチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.05 分 ;

25 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 459 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (25)

2- (2- ( (2R) - 5-オキソ-2- (4-フェニルピペラジン-1-イルメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

5 HPLC保持時間 : 3.02 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 447 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (26)

2- (2- ( (2R) - 2- (4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イルメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.95 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 462 (M+H)<sup>+</sup>。

## 15 実施例 17 (27)

2- (2- ( (2R) - 5-オキソ-2- (ピリジン-2-イルメチルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.83 分 ;

20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 393 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (28)

2- (2- ( (2R) - 5-オキソ-2- (2- (ピリジン-2-イル) エチルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

25 HPLC保持時間 : 2.71 分 ;

M A S S データ (ESI, Pos. 20 V) : 407 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (29)

2 - (2 - ((2R) - 5 - オキソ - 2 - (ピリジン - 3 - イルメチルアミ  
5 ノメチル) ピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4  
- カルボン酸

H P L C 保持時間 : 2.66 分 ;

M A S S データ (ESI, Pos. 20 V) : 393 (M + H)<sup>+</sup>。

10 実施例 17 (30)

2 - (2 - ((2R) - 5 - オキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イルメチルアミ  
ノメチル) ピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4  
- カルボン酸

H P L C 保持時間 : 2.65 分 ;

15 M A S S データ (ESI, Pos. 20 V) : 393 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (31)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (1 - エトキシカルボニルピペリジン - 4 - イ  
ルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1,

20 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

H P L C 保持時間 : 2.93 分 ;

M A S S データ (ESI, Pos. 20 V) : 457 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (32)

25 2 - (2 - ((2R) - 5 - オキソ - 2 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル)  
エチルアミノメチル) ピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チア

ゾールー 4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 2.73 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 413 (M + H)<sup>+</sup>。

5 実施例 17 (33)

2- (2- ( (2R) - 2- (パーヒドロキノリン-1-イルメチル) - 5-  
-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-  
カルボン酸

HPLC 保持時間 : 2.97 分 ;

10 MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 424 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (34)

2- (2- ( (2R) - 2- (t-ブチルアミノメチル) - 5-オキソピロ  
リジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

15 HPLC 保持時間 : 2.80 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 358 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (35)

2- (2- ( (2R) - 5-オキソ-2- (1-フェニルエチルアミノメチ  
20 ル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カル  
ボン酸

HPLC 保持時間 : 2.98 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 406 (M + H)<sup>+</sup>。

25 実施例 17 (36)

2- (2- ( (2R) - 2- (1, 2-ジメチルプロピルアミノメチル) -

5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.88 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 372 (M+H)<sup>+</sup>。

5

実施例 17 (37)

2-(2-((2R)-2-(2-メトキシ-1-メチルエチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

10 HPLC保持時間 : 2.80 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 374 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (38)

2-(2-((2R)-2-(1, 3-ジメチルブチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.98 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 386 (M+H)<sup>+</sup>。

20 実施例 17 (39)

2-(2-((2R)-2-(1-メチルプロピルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.83 分 ;

25 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 358 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (40)

2- (2- ( (2R) -2- (1-エチルプロピルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

5 HPLC保持時間 : 2.88 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 372 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (41)

2- (2- ( (2R) -2- (1-メチルブチルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.93 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 372 (M+H)<sup>+</sup>。

## 15 実施例 17 (42)

2- (2- ( (2R) -2- (2-メトキシベンジルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.97 分 ;

20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 422 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (43)

2- (2- ( (2R) -2- (2-メチルベンジルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

25 HPLC保持時間 : 2.99 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 406 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (44)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (3-メトキシベンジルアミノメチル) - 5 -  
5 オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カル  
ボン酸

HPLC保持時間 : 2.97 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 422 (M + H)<sup>+</sup>。

10 実施例 17 (45)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (4-クロロベンジルアミノメチル) - 5 -オ  
キシピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カル  
ボン酸

HPLC保持時間 : 3.04 分 ;

15 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 426 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (46)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (4-メトキシベンジルアミノメチル) - 5 -  
オキシピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カル  
20 ボン酸

HPLC保持時間 : 2.96 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 422 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (47)

25 2 - (2 - ((2R) - 2 - (4-メチルベンジルアミノメチル) - 5 -オ  
キシピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カル

ボン酸

HPLC保持時間 : 3.00 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 406 (M + H)<sup>+</sup>。

5 実施例 17 (48)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (2, 2 - ジメチルプロピルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.91 分 ;

10 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 372 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (49)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (2 - メチルプロピルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カル

15 ボン酸

HPLC保持時間 : 2.83 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 358 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (50)

20 2 - (2 - ((2R) - 2 - (2 - フルオロエチルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.70 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 348 (M + H)<sup>+</sup>。

25

実施例 17 (51)

2- (2- ( (2R) -2- (2-フェニルアミノエチルアミノメチル) -  
5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4  
-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.01 分 ;

5 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 421 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (52)

2- (2- ( (2R) -2- (N- (2-ジエチルアミノエチル) -N-メ  
チルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1,  
10 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.73 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 415 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (53)

15 2- (2- ( (2R) -2- (2-メトキシエチルアミノメチル) -5-オ  
キソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カル  
ボン酸

HPLC保持時間 : 2.77 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 360 (M+H)<sup>+</sup>。

20

実施例 17 (54)

2- (2- ( (2R) -2- (2- (4-メチルフェニル) エチルアミノメ  
チル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾ  
ール-4-カルボン酸

25 HPLC保持時間 : 3.09 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 420 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (55)

2- (2- ( (2R) -2- (4-フェニルブチルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カル

## 5 ボン酸

HPLC 保持時間 : 3.16 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 434 (M + H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (56)

- 10 2- (2- ( (2R) -2- (ペンチルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 2.97 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 372 (M + H)<sup>+</sup>。

- 15 実施例 17 (57)

2- (2- ( (2R) -2- (N-ベンジル-N-メチルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 2.94 分 ;

- 20 MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 406 (M + H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (58)

2- (2- ( (2R) -2- (N-メチル-N- (2-フェニルエチル) アミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-

- 25 チアゾール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.02 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 420 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (59)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (N-ベンジル-N-イソプロピルアミノメチ  
5 ル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾ  
ール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 2.96 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 434 (M + H)<sup>+</sup>。

10 実施例 17 (60)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (N, N-ビス (2-メチルプロピル) アミノ  
メチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チア  
ゾール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 2.97 分 ;

15 MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 414 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (61)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (N-ベンジル-N-エチルアミノメチル) -  
5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4  
20 -カルボン酸

HPLC 保持時間 : 2.96 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 420 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (62)

25 2 - (2 - ((2R) - 2 - (N, N-ジエチルアミノメチル) - 5-オキ  
ソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボ

ン酸

HPLC保持時間 : 2.76 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 358 (M + H)<sup>+</sup>。

5 実施例 17 (63)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (N - メチル - N - プロピルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.81 分 ;

10 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 358 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (64)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (N, N - ジプロピルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

15

HPLC保持時間 : 2.88 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 386 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (65)

20 2 - (2 - ((2R) - 2 - (N - ベンジル - N - ブチルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.08 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 448 (M + H)<sup>+</sup>。

25

実施例 17 (66)

2- (2- ( (2R) -2-ブチルアミノメチル-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.88 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 358 (M+H)<sup>+</sup>。

5

実施例 17 (67)

2- (2- ( (2R) -2- (2- (1-シクロヘキセン-1-イル) エチルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

10 HPLC保持時間 : 3.09 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 410 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (68)

2- (2- ( (2R) -2- (シクロプロピルメチルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.82 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 356 (M+H)<sup>+</sup>。

20 実施例 17 (69)

2- (2- ( (2R) -2- (4-t-ブチルシクロヘキシルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.23 分 ;

25 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 440 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (70)

2- (2- ( (2R) - 2- (1-プロピルブチルアミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

5 HPLC 保持時間 : 3.06 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 400 (M + H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (71)

2- (2- ( (2R) - 2- (N-メチル-N- (2-メチルプロピル) アミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 2.85 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 372 (M + H)<sup>+</sup>。

15 実施例 17 (72)

2- (2- ( (2R) - 2- (N-エチル-N-プロピルアミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 2.81 分 ;

20 MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 372 (M + H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (73)

2- (2- ( (2R) - 2- (N-エチル-N- (ピリジン-4-イルメチル) アミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

25 HPLC 保持時間 : 2.78 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 421 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (74)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (2 - (N-エチル-N-(3-メチルフェニ  
5 ル) ) エチルアミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチ  
オ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.09 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 463 (M + H)<sup>+</sup>。

10 実施例 17 (75)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (2 - (ピリジン-4-イル) エチルアミノメ  
チル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾ  
ール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 2.66 分 ;

15 MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 407 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (76)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (4-t-ブチルベンジルアミノメチル) - 5  
-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-

20 カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.21 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 448 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (77)

25 2 - (2 - ((2R) - 2 - (3-メチルチオプロピルアミノメチル) - 5  
-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-

カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.88 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 390 (M + H)<sup>+</sup>。

5 実施例 17 (78)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (N-メチル-N-イソプロピルアミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.76 分 ;

10 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 358 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (79)

2 - (2 - ((2R) - 2-イソプロピルアミノメチル-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

15 HPLC保持時間 : 2.76 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 344 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (80)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (2 - (チオフエン-2-イル) エチルアミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

20

HPLC保持時間 : 2.96 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 412 (M + H)<sup>+</sup>。

25 実施例 17 (81)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (2 - t-ブチルチオエチルアミノメチル) -

5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.02 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 418 (M+H)<sup>+</sup>。

5

実施例 17 (82)

2-(2-((2R)-2-(1-ベンジルピロリジン-3-イルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

10 HPLC保持時間 : 2.86 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 461 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (83)

2-(2-((2R)-2-(N-(2-プロペニル)-N-シクロペンチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.89 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 410 (M+H)<sup>+</sup>。

20 実施例 17 (84)

2-(2-((2R)-2-(5-メチルフラン-2-イルメチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.93 分 ;

25 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 396 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (85)

2- (2- ( (2R) -2- (2- (ピリジン-3-イル) エチルアミノメ  
チル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾ  
ール-4-カルボン酸

5 HPLC保持時間 : 2.67 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 407 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (86)

2- (2- ( (2R) -2- ( (2R) -2-フェニルプロピルアミノメチ  
10 ル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾ  
ール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.02 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 420 (M+H)<sup>+</sup>。

## 15 実施例 17 (87)

2- (2- ( (2R) -2- (ピラゾール-3-イルアミノメチル) -5-  
オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カ  
ルボン酸

HPLC保持時間 : 2.81 分 ;

20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 368 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (88)

2- (2- ( (2R) -2- (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1  
-イルメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3  
25 -チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.76 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 368 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (89)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (2-フルオロベンジルアミノメチル) - 5 -  
5 オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.93 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 410 (M + H)<sup>+</sup>。

10 実施例 17 (90)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (3-フルオロベンジルアミノメチル) - 5 -  
オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.96 分 ;

15 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 410 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (91)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (2-フェニルプロピルアミノメチル) - 5 -  
オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸  
20

HPLC保持時間 : 3.03 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 420 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (92)

25 2 - (2 - ((2R) - 2 - (2, 5-ジフルオロベンジルアミノメチル) - 5 -  
オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-

4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.96 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 428 (M + H)<sup>+</sup>。

5 実施例 17 (93)

2-(2-((2R)-2-(1-エチルピラゾール-5-イルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.80 分 ;

10 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 396 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (94)

2-(2-((2R)-2-(2-エチルチオエチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

15

HPLC保持時間 : 2.90 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 390 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (95)

20 2-(2-((2R)-2-(N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-メチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.63 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 401 (M + H)<sup>+</sup>。

25

実施例 17 (96)

2- (2- ( (2R) -2- (2- (2-フルオロフェニル) エチルアミノ  
メチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チア  
ゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.02 分 ;

5 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 424 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (97)

2- (2- ( (2R) -2-シクロオクチルアミノメチル-5-オキソピロ  
リジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

10 HPLC保持時間 : 3.06 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 412 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (98)

2- (2- ( (2R) -2- (3-ピロリン-1-イルメチル) -5-オキ  
15 ソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボ  
ン酸

HPLC保持時間 : 2.73 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 354 (M+H)<sup>+</sup>。

20 実施例 17 (99)

2- (2- ( (2R) -2- (2-メチルピペリジン-1-イルメチル) -  
5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4  
-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.79 分 ;

25 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 384 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (100)

2- (2- ( (2R) -2- (3-メチルピペリジン-1-イルメチル) -  
5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-  
カルボン酸

5 HPLC保持時間 : 2.86 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 384 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (101)

2- (2- ( (2R) -2- (4-メチルピペリジン-1-イルメチル) -  
10 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-  
カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.86 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 384 (M+H)<sup>+</sup>。

## 15 実施例 17 (102)

2- (2- ( (2R) -2- (3- (モルホリン-4-イル) プロピルアミ  
ノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チ  
アゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.67 分 ;

20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 429 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (103)

2- (2- ( (2R) -2- (アゼパン-1-イルメチル) -5-オキソピ  
ロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

25 HPLC保持時間 : 2.84 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 384 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (104)

- 2 - (2 - ((2R) - 2 - (1, 1, 3, 3 - テトラメチルブチルアミノ  
メチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チア  
5 ザール - 4 - カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.06 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 414 (M + H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (105)

- 10 2 - (2 - ((2R) - 2 - (1, 1 - ジメチルプロピルアミノメチル) -  
5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアザール - 4  
- カルボン酸

HPLC 保持時間 : 2.85 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 372 (M + H)<sup>+</sup>。

15

## 実施例 17 (106)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (1 - メチル - 3 - フェニルプロピルアミノメ  
チル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアザ  
ール - 4 - カルボン酸

- 20 HPLC 保持時間 : 3.10 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 434 (M + H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (107)

- 2 - (2 - ((2R) - 2 - (1, 5 - ジメチルヘキシルアミノメチル) -  
25 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアザール - 4  
- カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.18 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 414 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (108)

- 5 2- (2- ( (2R) - 2- (1-メチルヘキシルアミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.09 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 400 (M+H)<sup>+</sup>。

10

実施例 17 (109)

2- (2- ( (2R) - 2- (1-メチルヘプチルアミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

- 15 HPLC保持時間 : 3.20 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 414 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (110)

- 20 2- (2- ( (2R) - 2- (2-クロロベンジルアミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.96 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 426 (M+H)<sup>+</sup>。

- 25 実施例 17 (111)

2- (2- ( (2R) - 2- (4-フルオロベンジルアミノメチル) - 5-

オキシピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.98 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 410 (M+H)<sup>+</sup>。

5

実施例 17 (112)

2-(2-((2R)-2-(2-エチルヘキシルアミノメチル)-5-オキシピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

10 HPLC保持時間 : 3.18 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 414 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (113)

2-(2-((2R)-2-(2-ジメチルアミノエチルアミノメチル)-5-オキシピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

15

HPLC保持時間 : 2.65 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 373 (M+H)<sup>+</sup>。

20 実施例 17 (114)

2-(2-((2R)-2-(2-プロピニルアミノメチル)-5-オキシピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.74 分 ;

25 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 340 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (115)

2- (2- ( (2R) -2- (2-プロペニルアミノメチル) -5-オキソ  
ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン  
酸

5 HPLC保持時間 : 2.76 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 342 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (116)

2- (2- ( (2R) -2- (3-メチルブチルアミノメチル) -5-オキ  
10 ソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボ  
ン酸

HPLC保持時間 : 2.95 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 372 (M+H)<sup>+</sup>。

## 15 実施例 17 (117)

2- (2- ( (2R) -2- (3-ジメチルアミノプロピルアミノメチル)  
-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-  
4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.64 分 ;

20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 387 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (118)

2- (2- ( (2R) -2- (3-エトキシプロピルアミノメチル) -5-  
オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カ  
25 ルボン酸

HPLC保持時間 : 2.86 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 388 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (119)

2 - (2 - ((2R) - 2 - オクチルアミノメチル - 5 - オキソピロリジン  
5 - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.25 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 414 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (120)

10 2 - (2 - ((2R) - 2 - ノニルアミノメチル - 5 - オキソピロリジン -  
1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.34 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 428 (M+H)<sup>+</sup>。

15 実施例 17 (121)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (2, 6 - ジフルオロベンジルアミノメチル)  
- 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール -  
4 - カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.93 分 ;

20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 428 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (122)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (3 - メトキシプロピルアミノメチル) - 5 -  
オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カ  
25 ルボン酸

HPLC保持時間 : 2.81 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 374 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (123)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (3-ブトキシプロピルアミノメチル) - 5 -  
5 オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カル  
ボン酸

HPLC 保持時間 : 3.05 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 416 (M + H)<sup>+</sup>。

10 実施例 17 (124)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (N, N-ビス (2-メトキシエチル) アミノ  
メチル) - 5 - オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チア  
ゾール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 2.83 分 ;

15 MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 418 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (125)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (3-クロロベンジルアミノメチル) - 5 - オ  
キソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カル

20 ボン酸

HPLC 保持時間 : 3.03 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 426 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (126)

25 2 - (2 - ((2R) - 2 - (3-ジメチルアミノ-2, 2-ジメチルプロ  
ピルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1,

3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.69 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 415 (M+H)<sup>+</sup>。

5 実施例 17 (127)

2-(2-((2R)-2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イルメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.66 分 ;

10 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 399 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (128)

2-(2-((2R)-2-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-

15 -カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.75 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 399 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (129)

20 2-(2-((2R)-2-((1S)-1-シクロヘキシルエチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.06 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 412 (M+H)<sup>+</sup>。

25

実施例 17 (130)

2- (2- ( (2R) -2- (5-メチルピラゾール-3-イルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.85 分 ;

5 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 382 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (131)

2- (2- ( (2R) -2- ( (1R) -1- (4-メチルフェニル) エチルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1,

10 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.04 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 420 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (132)

15 2- (2- ( (2R) -2- (1-エチニルシクロヘキシルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.96 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 408 (M+H)<sup>+</sup>。

20

実施例 17 (133)

2- (2- ( (2R) -2- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イルメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

25 HPLC保持時間 : 2.81 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 400 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (134)

- 2- (2- ( (2R) - 2- (N-メチル-N- (2- (ピリジン-2-イル) エチル) アミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 2.73 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 421 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (135)

- 10 2- (2- ( (2R) - 2- (N-メチル-N- (1-メチルピペリジン-4-イル) アミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 2.61 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 413 (M+H)<sup>+</sup>。

15

## 実施例 17 (136)

2- (2- ( (2R) - 2- (1, 1-ジエチル-2-プロピニルアミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

- 20 HPLC 保持時間 : 2.91 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 396 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (137)

- 25 2- (2- ( (2R) - 2- (N-エチル-N-メチルアミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.71 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 344 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (138)

- 5 2- (2- ( (2R) - 2- (N-エチル-N- (2-メチル-2-プロペ  
ニル) アミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -  
1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.78 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 384 (M+H)<sup>+</sup>。

10

実施例 17 (139)

2- (2- ( (2R) - 2- (1- (4-フルオロフェニル) エチルアミノ  
メチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チア  
ゾール-4-カルボン酸

- 15 HPLC保持時間 : 3.01 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 424 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (140)

- 2- (2- ( (2R) - 2- ( (1R, 2R, 4S) - ビシクロ [2. 2.  
20 1] ヘプト-2-イルアミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル)  
エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.95 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 396 (M+H)<sup>+</sup>。

- 25 実施例 17 (141)

2- (2- ( (2R) - 2- ( (2S) - 2-メトキシメチルピロリジン-

1-イルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)  
-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.83分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 400 (M+H)<sup>+</sup>。

5

実施例17 (142)

2-(2-((2R)-2-(1,2,4-トリアゾール-4-イルアミノ  
メチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チア  
ゾール-4-カルボン酸

10 HPLC保持時間: 2.79分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 369 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例17 (143)

2-(2-((2R)-2-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イルア  
15 ミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-  
チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 2.93分;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 432 (M+H)<sup>+</sup>。

20 実施例17 (144)

2-(2-((2R)-5-オキソ-2-(5-フェニルピラゾール-3-  
イルアミノメチル)ピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾ  
ール-4-カルボン酸

HPLC保持時間: 3.03分;

25 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 444 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (145)

2- (2- ( (2R) -5-オキソ-2- (チオフェン-2-イルメチルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

5 HPLC保持時間 : 2.89 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 398 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (146)

10 2- (2- ( (2R) -2- (2- (4-アミノスルホニルフェニル) エチルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.85 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 485 (M+H)<sup>+</sup>。

## 15 実施例 17 (147)

2- (2- ( (2R) -2- (アダマンタン-1-イルメチル) アミノ) メチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.18 分 ;

20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 450 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (148)

2- (2- ( (2R) -2- (4-アミノスルホニルベンジルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

25

HPLC保持時間 : 2.83 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 471 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (149)

2- (2- ( (2R) - 2- (6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.93 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 478 (M+H)<sup>+</sup>。

10 実施例 17 (150)

2- (2- ( (2R) - 2- (6, 7-ヒドロキシ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.81 分 ;

15 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 464 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (151)

2- (2- ( (2R) - 2- (2- (3, 4-ジヒドロキシフェニル) エチルアミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1,

20 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.83 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 438 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (152)

25 2- (2- ( (2R) - 5-オキソ-2- (2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール

ルー 4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 2.89 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 384 (M+H)<sup>+</sup>。

5 実施例 17 (153)

2-(2-((2R)-2-(3-メチルベンジルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.01 分 ;

10 MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 406 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (154)

2-(2-((2R)-2-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-

15 -カルボン酸

HPLC 保持時間 : 2.73 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 453 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (155)

20 2-(2-((2R)-2-(4-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)ピペラジン-1-イルメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 2.96 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 505 (M+H)<sup>+</sup>。

25

実施例 17 (156)

2- (2- ( (2R) - 5-オキソ-2- (4- (3-トリフルオロメチル  
フェニル) ピペラジン-1-イルメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチ  
オ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.22 分 ;

5 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 515 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (157)

2- (2- ( (2R) - 2- (4- (4-メトキシフェニル) ピペラジン-  
1-イルメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1,

10 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.01 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 477 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (158)

15 2- (2- ( (2R) - 5-オキソ-2- (4- (4-トリフルオロメチル  
フェニル) ピペラジン-1-イルメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチ  
オ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.23 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 515 (M+H)<sup>+</sup>。

20

実施例 17 (159)

2- (2- ( (2R) - 2- (N-メチル-N- (4- (ピリジン-3-イ  
ル) プチル) アミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチ  
オ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

25 HPLC保持時間 : 2.75 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 449 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (160)

- 2 - (2 - ((2R) - 2 - (N-メチル-N-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.68 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 421 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (161)

- 10 2 - (2 - ((2R) - 2 - (N-メチル-N-(ピリジン-3-イルメチル)アミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.73 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 407 (M+H)<sup>+</sup>。

15

## 実施例 17 (162)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (N-メチル-N-(6-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

- 20 HPLC保持時間 : 2.91 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 421 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (163)

- 25 2 - (2 - ((2R) - 2 - (4-シクロヘキシルピペラジン-1-イルメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.91 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 453 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (164)

- 5 2- (2- ( (2R) - 2- (4- (3-メトキシフェニル) ピペラジーン-  
1-イルメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1,  
3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.05 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 477 (M+H)<sup>+</sup>。

10

実施例 17 (165)

2- (2- ( (2R) - 2- (4- (2-メトキシフェニル) ピペラジーン-  
1-イルメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1,  
3-チアゾール-4-カルボン酸

- 15 HPLC保持時間 : 3.02 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 477 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (166)

- 2- (2- ( (2R) - 2- (4- (2, 4-ジメトキシフェニル) ピペラ  
20 ジン-1-イルメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)  
- 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.04 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 507 (M+H)<sup>+</sup>。

- 25 実施例 17 (167)

2- (2- ( (2R) - 2- (4- (2, 4-ジメチルフェニル) ピペラジ

ン-1-イルメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-  
1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.21 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 475 (M+H)<sup>+</sup>。

5

実施例 17 (168)

2-(2-((2R)-5-オキソ-2-(4-((2E)-3-フェニル  
-2-プロペニル) ピペラジン-1-イルメチル) ピロリジン-1-イル)  
エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

10 HPLC保持時間 : 3.07 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 487 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (169)

2-(2-((2R)-5-オキソ-2-(4-(2-オキソ-2-ピロリ  
15 ジン-1-イルエチル) ピペラジン-1-イルメチル) ピロリジン-1-イ  
ル) エチルチオ)-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.84 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 482 (M+H)<sup>+</sup>。

20 実施例 17 (170)

2-(2-((2R)-2-(4-エトキシカルボニルピペラジン-1-イ  
ルメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)-1, 3-チ  
アゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.89 分 ;

25 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 443 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (171)

2- (2- ( (2R) - 5-オキソ-2- (4-オキソ-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-8-イルメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

5 HPLC 保持時間 : 3.01 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 516 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (172)

2- (2- ( (2R) - 5-オキソ-2- (4- (5-トリフルオロメチル  
10 ピリジン-2-イル) -1, 4-ジアゼパン-1-イルメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.15 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 530 (M+H)<sup>+</sup>。

## 15 実施例 17 (173)

2- (2- ( (2R) - 2- (N- (2- (3, 4-ジメトキシフェニル) エチル) -N-メチルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 2.98 分 ;

20 MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 480 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (174)

2- (2- ( (2R) - 2- (N-ベンジル-N- (2-シアノエチル) ア  
ミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-  
25 チアゾール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.18 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 445 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (175)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (N - ベンジル - N - (2 - ジメチルアミノエ  
5 チル) アミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) -  
1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.03 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 463 (M + H)<sup>+</sup>。

10 実施例 17 (176)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (N - (フラン - 2 - イルメチル) - N - メチ  
ルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1,  
3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.88 分 ;

15 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 396 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (177)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (N - エチル - N - (4 - ヒドロキシブチル)  
アミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3  
20 - チアゾール - 4 - カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.77 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 402 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (178)

25 2 - (2 - ((2R) - 2 - (N, N - ビス (2 - エトキシエチル) アミノ  
メチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チア

ゾールー 4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.00 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 446 (M + H)<sup>+</sup>。

5 実施例 17 (179)

2-(2-((2R)-2-(N-(2-シアノエチル)-N-エチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 2.79 分 ;

10 MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 383 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (180)

2-(2-((2R)-2-(N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-

15 チアゾール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 2.80 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 374 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (181)

20 2-(2-((2R)-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-イルメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.03 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 487 (M + H)<sup>+</sup>。

25

実施例 17 (182)

2- (2- ( (2R) -2- (3, 4-ジヒドロピリド [4, 3-b] -1, 6-ナフチリジン-2-イルメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.74 分 ;

5 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 470 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (183)

2- (2- ( (2R) -2-フェニルアミノメチル-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

10 HPLC保持時間 : 3.20 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 378 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (184)

2- (2- ( (2R) -2- (2-メトキシフェニルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.18 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 408 (M+H)<sup>+</sup>。

20 実施例 17 (185)

2- (2- ( (2R) -2- (2-メチルフェニルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.35 分 ;

25 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 392 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (186)

2- (2- ( (2R) -2- (2, 3-ジメチルフェニルアミノメチル) -  
5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4  
-カルボン酸

5 HPLC保持時間 : 3.34 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 406 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (187)

2- (2- ( (2R) -2- (2, 4-ジメチルフェニルアミノメチル) -  
10 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4  
-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.33 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 406 (M+H)<sup>+</sup>。

## 15 実施例 17 (188)

2- (2- ( (2R) -2- (2, 5-ジメチルフェニルアミノメチル) -  
5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4  
-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.43 分 ;

20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 406 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (189)

2- (2- ( (2R) -2- (2, 6-ジメチルフェニルアミノメチル) -  
5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4  
25 -カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.13 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 406 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (190)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (3 - メトキシフェニルアミノメチル) - 5 -  
5 オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カ  
ルボン酸

HPLC保持時間 : 3.26 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 408 (M+H)<sup>+</sup>。

10 実施例 17 (191)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (3 - メチルフェニルアミノメチル) - 5 - オ  
キシピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カ  
ルボン酸

HPLC保持時間 : 3.26 分 ;

15 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 392 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (192)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (3, 4 - ジメチルフェニルアミノメチル) -  
5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4  
20 - カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.19 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 406 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (193)

25 2 - (2 - ((2R) - 2 - (4 - クロロフェニルアミノメチル) - 5 - オ  
キシピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カ

ボン酸

HPLC保持時間 : 3.46 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 412 (M + H)<sup>+</sup>。

5 実施例 17 (194)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (4 - ジエチルアミノフェニルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.93 分 ;

10 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 449 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (195)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (4 - メチルチオフェニルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 -

15 カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.38 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 424 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (196)

20 2 - (2 - ((2R) - 2 - (4 - t - ブチルフェニルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.51 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 434 (M + H)<sup>+</sup>。

25

実施例 17 (197)

2- (2- ( (2R) -2- (4-イソプロピルフェニルアミノメチル) -  
5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-  
カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.40 分 ;

5 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 420 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (198)

2- (2- ( (2R) -2- (4-メチルフェニルアミノメチル) -5-オ  
キソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カル  
10 ボン酸

HPLC保持時間 : 3.16 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 392 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (199)

15 2- (2- ( (2R) -2- (2, 4-ジメトキシフェニルアミノメチル)  
-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-  
4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.98 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 438 (M+H)<sup>+</sup>。

20

実施例 17 (200)

2- (2- ( (2R) -2- (3, 4-ジメトキシフェニルアミノメチル)  
-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-  
4-カルボン酸

25 HPLC保持時間 : 2.98 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 438 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (201)

2- (2- ( (2R) -2- (4-イソプロポキシフェニルアミノメチル)  
-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-

## 5 4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.16 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 436 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (202)

- 10 2- (2- ( (2R) -2- (2-tert-ブチルフェニルアミノメチル) -5  
-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-  
カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.71 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 434 (M+H)<sup>+</sup>。

15

## 実施例 17 (203)

2- (2- ( (2R) -2- (2-フルオロ-5-メチルフェニルアミノメ  
チル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾ  
ール-4-カルボン酸

- 20 HPLC 保持時間 : 3.46 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 410 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (204)

- 25 2- (2- ( (2R) -2- (2-クロロ-6-メチルフェニルアミノメチ  
ル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾ  
ール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.48 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 426 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (205)

- 5 2 - (2 - ((2R) - 2 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェニルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.09 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 422 (M + H)<sup>+</sup>。

10

実施例 17 (206)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

- 15 HPLC保持時間 : 3.46 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 414 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (207)

- 20 2 - (2 - ((2R) - 2 - (3 - エトキシフェニルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.36 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 422 (M + H)<sup>+</sup>。

- 25 実施例 17 (208)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (3 - (1 - ヒドロキシエチル) フェニルアミ

ノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.05 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 422, 404 (M + H)<sup>+</sup>。

5

実施例 17 (209)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (3 - ヒドロキシメチルフェニルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

10 HPLC 保持時間 : 3.00 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 408 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (210)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

15

HPLC 保持時間 : 3.41 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 410 (M + H)<sup>+</sup>。

20 実施例 17 (211)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (4 - シアノメチルフェニルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.21 分 ;

25 MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 417 (M + H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (212)

2- (2- ( (2R) -2- (3-ヒドロキシメチル-2-メチルフェニル  
 アミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-  
 -チアゾール-4-カルボン酸

5 HPLC 保持時間 : 3.05 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 422 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (213)

2- (2- ( (2R) -2- (5-メトキシ-2-メチルフェニルアミノメ  
 10 チル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾ  
 ール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.37 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 422 (M+H)<sup>+</sup>。

## 15 実施例 17 (214)

2- (2- ( (2R) -2- (2-メトキシ-6-メチルフェニルアミノメ  
 チル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾ  
 ール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.00 分 ;

20 MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 422 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (215)

2- (2- ( (2R) -2- (2-シアノメチルフェニルアミノメチル) -  
 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4  
 25 -カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.33 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 417 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (216)

- 2 - (2 - ((2R) - 5 - オキソ - 2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ  
5 ナフタレン - 1 - イルアミノメチル) ピロリジン - 1 - イル) エチルチオ)  
- 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.58 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 432 (M+H)<sup>+</sup>。

10 実施例 17 (217)

- 2 - (2 - ((2R) - 2 - (インダン - 5 - イルアミノメチル) - 5 - オ  
キソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カル  
ボン酸

HPLC 保持時間 : 3.23 分 ;

15 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 418 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (218)

- 2 - (2 - ((2R) - 2 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルアミ  
ノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チ  
20 アゾール - 4 - カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.07 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 422 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (219)

- 25 2 - (2 - ((2R) - 5 - オキソ - 2 - (キノリン - 5 - イルアミノメチ  
ル) ピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カル

ボン酸

HPLC保持時間 : 2.91 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 429 (M+H)<sup>+</sup>。

5 実施例 17 (220)

2- (2- ( (2R) - 5-オキソ-2- (キノリン-6-イルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.89 分 ;

10 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 429 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (221)

2- (2- ( (2R) - 5-オキソ-2- (キノリン-8-イルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カル

15 ボン酸

HPLC保持時間 : 3.08 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 429 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (222)

20 2- (2- ( (2R) - 2- (2-シアノフェニルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.31 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 403 (M+H)<sup>+</sup>。

25

実施例 17 (223)

2- (2- ( (2R) -2- (2-フルオロフェニルアミノメチル) -5-  
オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カ  
ルボン酸

HPLC保持時間 : 3.37 分 ;

5 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 396 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (224)

2- (2- ( (2R) -2- (2, 4-ジフルオロフェニルアミノメチル)  
-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-  
10 4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.41 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 414 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (225)

15 2- (2- ( (2R) -5-オキソ-2- (2, 4, 5-トリフルオロフェ  
ニルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾ  
ール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.44 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 432 (M+H)<sup>+</sup>。

20

実施例 17 (226)

2- (2- ( (2R) -5-オキソ-2- (2, 4, 6-トリフルオロフェ  
ニルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾ  
ール-4-カルボン酸

25 HPLC保持時間 : 3.43 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 432 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (227)

2- (2- ( (2R) -2- (2, 5-ジフルオロフェニルアミノメチル)  
-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-

## 5 4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.41 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 414 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (228)

- 10 2- (2- ( (2R) -2- (2, 6-ジフルオロフェニルアミノメチル)  
-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-  
4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.38 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 414 (M+H)<sup>+</sup>。

15

## 実施例 17 (229)

2- (2- ( (2R) -2- (2-クロロフェニルアミノメチル) -5-オ  
キシピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カル  
ボン酸

- 20 HPLC保持時間 : 3.46 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 412 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (230)

- 25 2- (2- ( (2R) -2- (2-エトキシフェニルアミノメチル) -5-  
オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カ  
ルボン酸

HPLC保持時間 : 3.28 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 422 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (231)

- 5 2- (2- ( (2R) - 2- (2-メチルチオフェニルアミノメチル) - 5-  
-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-  
カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.50 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 424 (M+H)<sup>+</sup>。

10

実施例 17 (232)

2- (2- ( (2R) - 2- (2-イソプロピルフェニルアミノメチル) -  
5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-  
カルボン酸

- 15 HPLC保持時間 : 3.55 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 420 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (233)

- 20 2- (2- ( (2R) - 2- (2, 4, 6-トリメチルフェニルアミノメチ  
ル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾ  
ール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.15 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 420 (M+H)<sup>+</sup>。

- 25 実施例 17 (234)

2- (2- ( (2R) - 2- (2-イソプロピル-6-メチルフェニルアミ

ノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.35 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 434 (M + H)<sup>+</sup>。

5

実施例 17 (235)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (2 - エチルフェニルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

10 HPLC 保持時間 : 3.48 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 406 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (236)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (2 - エチル - 6 - メチルフェニルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.27 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 420 (M + H)<sup>+</sup>。

20 実施例 17 (237)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (2, 6 - ジエチルフェニルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.40 分 ;

25 MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 434 (M + H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (238)

2- (2- ( (2R) -2- (3-シアノフェニルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

5 HPLC保持時間 : 3.31 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 403 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (239)

2- (2- ( (2R) -2- (3-フルオロフェニルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.38 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 396 (M+H)<sup>+</sup>。

15 実施例 17 (240)

2- (2- ( (2R) -2- (3, 4-ジフルオロフェニルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.43 分 ;

20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 414 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (241)

2- (2- ( (2R) -2- (5-フルオロ-2-メチルフェニルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

25 HPLC保持時間 : 3.48 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 410 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (242)

2- (2- ((2R)-2- (3-クロロフェニルアミノメチル) -5-オ  
5 キソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カル  
ボン酸

HPLC保持時間 : 3.48 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 412 (M+H)<sup>+</sup>。

10 実施例 17 (243)

2- (2- ((2R)-2- (3-クロロ-2-メチルフェニルアミノメチ  
ル) -5-オキシピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾ  
ール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.57 分 ;

15 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 426 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (244)

2- (2- ((2R)-2- (3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノメ  
チル) -5-オキシピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾ  
20 ール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.50 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 430 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (245)

25 2- (2- ((2R)-2- (3-クロロ-4-メチルフェニルアミノメチ  
ル) -5-オキシピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾ

ルー 4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.56 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 426 (M+H)<sup>+</sup>。

5 実施例 17 (246)

2-(2-((2R)-2-(3,5-ジメチルフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.32 分 ;

10 MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 406 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (247)

2-(2-((2R)-2-(2-メトキシ-5-メチルフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾ

15 ール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.25 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 422 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (248)

20 2-(2-((2R)-2-(3-エチルフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.38 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 406 (M+H)<sup>+</sup>。

25

実施例 17 (249)

2- (2- ( (2R) -2- (4-フルオロフェニルアミノメチル) -5-  
オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カ  
ルボン酸

HPLC保持時間 : 3.26 分 ;

5 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 396 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (250)

2- (2- ( (2R) -2- (4-クロロ-2-メチルフェニルアミノメチ  
ル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾ  
10 ル-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.57 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 426 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (251)

15 2- (2- ( (2R) -2- (4-ニトロフェニルアミノメチル) -5-オ  
キソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カル  
ボン酸

HPLC保持時間 : 3.29 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 423 (M+H)<sup>+</sup>。

20

実施例 17 (252)

2- (2- ( (2R) -2- (4-エトキシフェニルアミノメチル) -5-  
オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カ  
ルボン酸

25 HPLC保持時間 : 3.09 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 422 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (253)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (4 - エチルフェニルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カル

## 5 ボン酸

HPLC 保持時間 : 3.31 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 406 (M + H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (254)

- 10 2 - (2 - ((2R) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

HPLC 保持時間 : 2.95 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 422 (M + H)<sup>+</sup>。

## 15

## 実施例 17 (255)

2 - (2 - ((2R) - 5 - オキソ - 2 - (4 - プロピルフェニルアミノメチル) ピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

- 20 HPLC 保持時間 : 3.44 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 420 (M + H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (256)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (4 - プチルフェニルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カル

## 25

ボン酸

HPLC保持時間 : 3.56 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 434 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (257)

- 5 2- (2- ( (2R) - 5-オキソ-2- (2-プロピルフェニルアミノメ  
チル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カ  
ルボン酸

HPLC保持時間 : 3.61 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 420 (M+H)<sup>+</sup>。

10

実施例 17 (258)

2- (2- ( (2R) - 2- (4- (1-メチルプロピル) フェニルアミノ  
メチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チア  
ゾール-4-カルボン酸

- 15 HPLC保持時間 : 3.53 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 434 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (259)

- 2- (2- ( (2R) - 2- (4-クロロ-2-フルオロフェニルアミノメ  
20 チル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾ  
ール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.52 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 430 (M+H)<sup>+</sup>。

- 25 実施例 17 (260)

2- (2- ( (2R) - 5-オキソ-2- (2, 3, 4-トリフルオロフェ

ニルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.48 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 432 (M + H)<sup>+</sup>。

5

実施例 17 (261)

2-(2-((2R)-2-(2-ブチルフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

10 HPLC保持時間 : 3.72 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 434 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (262)

2-(2-((2R)-2-(2-クロロ-4-メチルフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

15

HPLC保持時間 : 3.57 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 426 (M + H)<sup>+</sup>。

20 実施例 17 (263)

2-(2-((2R)-2-(2-イソプロペニルフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.56 分 ;

25 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 418 (M + H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (264)

2- (2- ( (2R) -2- (3-フルオロ-4-メチルフェニルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

5 HPLC保持時間 : 3.46 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 410 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (265)

2- (2- ( (2R) -2- (3-メチルチオフェニルアミノメチル) -5-  
10 -オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-  
カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.43 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 424 (M+H)<sup>+</sup>。

15 実施例 17 (266)

2- (2- ( (2R) -2- (2- (1-メチルプロピル) フェニルアミノ  
メチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チア  
ゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.66 分 ;

20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 434 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (267)

2- (2- ( (2R) -2- (3-フルオロ-2-メチルフェニルアミノメ  
チル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾ  
25 ール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.47 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 410 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (268)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノメ  
5 チル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾ  
ール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.47 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 410 (M + H)<sup>+</sup>。

10 実施例 17 (269)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (1H-インダゾール-6-イルアミノメチル)  
- 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-  
4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 2.96 分 ;

15 MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 418 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (270)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (1, 4-ベンゾジオキサソ-6-イルアミノ  
メチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チア  
20 ザール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.05 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 436 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (271)

25 2 - (2 - ((2R) - 2 - (4-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-  
7-イルアミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ)

－ 1, 3－チアゾール－ 4－カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.22 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 460 (M + H)<sup>+</sup>。

5 実施例 17 (272)

2－ (2－ ( (2R)－ 2－ (2－プロモフェニルアミノメチル)－ 5－オキソピロリジン－ 1－イル) エチルチオ)－ 1, 3－チアゾール－ 4－カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.49 分 ;

10 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 458 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (273)

2－ (2－ ( (2R)－ 2－ (2－プロモ－ 4－メチルフェニルアミノメチル)－ 5－オキソピロリジン－ 1－イル) エチルチオ)－ 1, 3－チアゾール

15 ルー 4－カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.56 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 472 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (274)

20 2－ (2－ ( (2R)－ 2－ (2, 3－ジクロロフェニルアミノメチル)－ 5－オキソピロリジン－ 1－イル) エチルチオ)－ 1, 3－チアゾール－ 4－カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.54 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 446 (M + H)<sup>+</sup>。

25

実施例 17 (275)

2- (2- ( (2R) -2- (2, 4-ジクロロフェニルアミノメチル) -  
5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4  
-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.59 分 ;

5 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 446 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (276)

2- (2- ( (2R) -2- (2, 5-ジクロロフェニルアミノメチル) -  
5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4

10 -カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.56 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 446 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (277)

15 2- (2- ( (2R) -2- (2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニ  
ルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1,  
3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.63 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 480 (M+H)<sup>+</sup>。

20

実施例 17 (278)

2- (2- ( (2R) -5-オキソ-2- (2-トリフルオロメチルフェニ  
ルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾ  
ール-4-カルボン酸

25 HPLC保持時間 : 3.51 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 446 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (279)

2- (2- ( (2R) -2- (3-ブロモフェニルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カル

## 5 ボン酸

HPLC保持時間 : 3.47 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 458 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (280)

- 10 2- (2- ( (2R) -2- (3, 4-ジクロロフェニルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.58 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 446 (M+H)<sup>+</sup>。

15

## 実施例 17 (281)

2- (2- ( (2R) -2- (3, 5-ジクロロフェニルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

- 20 HPLC保持時間 : 3.63 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 446 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (282)

- 25 2- (2- ( (2R) -2- (5-クロロ-2-メトキシフェニルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.47 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 442 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 実施例 17 (283)

- 5 2- (2- ( (2R) - 5-オキソ-2- (3-トリフルオロメチルフェニルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.54 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 446 (M+H)<sup>+</sup>。

10

#### 実施例 17 (284)

2- (2- ( (2R) - 2- (4-シアノフェニルアミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

- 15 HPLC保持時間 : 3.23 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 403 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 実施例 17 (285)

- 20 2- (2- ( (2R) - 2- (4-ブロモフェニルアミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.48 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 458 (M+H)<sup>+</sup>。

- 25 実施例 17 (286)

2- (2- ( (2R) - 2- (4-ブロモ-2-メチルフェニルアミノメチ

ル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.58 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 472 (M+H)<sup>+</sup>。

5

実施例 17 (287)

2- (2- ( (2R) - 2- (4-ブromo-3-メチルフェニルアミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

10 HPLC保持時間 : 3.56 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 472 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (288)

2- (2- ( (2R) - 2- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルアミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.56 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 464 (M+H)<sup>+</sup>。

20 実施例 17 (289)

2- (2- ( (2R) - 2- (4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニルアミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.64 分 ;

25 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 480 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (290)

2- (2- ( (2R) -2- (4-メトキシフェニルアミノメチル) -5-  
オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カ  
ルボン酸

5 HPLC 保持時間 : 2.96 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 408 (M + H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (291)

2- (2- ( (2R) -2- (4-ブトキシフェニルアミノメチル) -5-  
10 オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カ  
ルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.29 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 450 (M + H)<sup>+</sup>。

## 15 実施例 17 (292)

2- (2- ( (2R) -5-オキソ-2- (4-ペンチルフェニルアミノメ  
チル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カ  
ルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.66 分 ;

20 MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 448 (M + H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (293)

2- (2- ( (2R) -2- (4-ヘキシルフェニルアミノメチル) -5-  
オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カ  
25 ルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.79 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 462 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (294)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (4 - ヘプチルフェニルアミノメチル) - 5 -  
5 オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カ  
ルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.92 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 476 (M + H)<sup>+</sup>。

10 実施例 17 (295)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (3 - アミノカルボニルフェニルアミノメチル)  
- 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール -  
4 - カルボン酸

HPLC 保持時間 : 2.98 分 ;

15 MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 421 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (296)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (2, 5 - ジメトキシフェニルアミノメチル)  
- 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール -  
20 4 - カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.25 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 438 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (297)

25 2 - (2 - ((2R) - 5 - オキソ - 2 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェ  
ニルアミノメチル) ピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾ

ールー 4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.11 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 468 (M + H)<sup>+</sup>。

5 実施例 17 (298)

2-(2-((2R)-2-(2,6-ジイソプロピルフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.55 分 ;

10 MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 462 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (299)

2-(2-((2R)-2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

15 ールー 4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.52 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 476 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (300)

20 2-(2-((2R)-2-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.44 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 442 (M + H)<sup>+</sup>。

25

実施例 17 (301)

2- (2- ( (2R) -2- (2, 5-ジエトキシフェニルアミノメチル)  
-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-  
4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.46 分 ;

5 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 466 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (302)

2- (2- ( (2R) -2- (2-メチルキノリン-8-イルアミノメチル)  
-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-  
10 4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.98 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 443 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (303)

15 2- (2- ( (2R) -2- (2- (1-メチルプロピル) -6-エチルフ  
フェニルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -  
1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.59 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 462 (M+H)<sup>+</sup>。

20

実施例 17 (304)

2- (2- ( (2R) -2- (5-クロロ-2, 4-ジメトキシフェニルア  
ミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-  
チアゾール-4-カルボン酸

25 HPLC保持時間 : 3.26 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 472 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (305)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (5 - クロロ - 2 - メチルフェニルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.54 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 426 (M + H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (306)

10 2 - (2 - ((2R) - 2 - (1H - インダゾール - 5 - イルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

HPLC 保持時間 : 2.85 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 418 (M + H)<sup>+</sup>。

15

## 実施例 17 (307)

2 - (2 - ((2R) - 5 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメトキシフェニルアミノメチル) ピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

20 HPLC 保持時間 : 3.59 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 462 (M + H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (308)

25 2 - (2 - ((2R) - 2 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.42 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 471 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (309)

- 5 2- (2- ( (2R) - 2- (2-ブロモ-4-フルオロフェニルアミノメ  
チル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾ  
ール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.51 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 476 (M+H)<sup>+</sup>。

10

実施例 17 (310)

2- (2- ( (2R) - 2- (2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノメ  
チル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾ  
ール-4-カルボン酸

- 15 HPLC保持時間 : 3.47 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 430 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (311)

- 20 2- (2- ( (2R) - 5-オキソ-2- (2, 3, 4-トリクロロフェニ  
ルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) - 1, 3-チアゾ  
ール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.68 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 482 (M+H)<sup>+</sup>。

- 25 実施例 17 (312)

2- (2- ( (2R) - 2- (5-イソプロピル-2-メチルフェニルアミ

ノメチル) - 5 - オキシピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チ  
アゾール - 4 - カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.62 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 434 (M + H)<sup>+</sup>。

5

実施例 17 (313)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (2 - メチルキノリン - 6 - イルアミノメチル)  
- 5 - オキシピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール -  
4 - カルボン酸

10 HPLC 保持時間 : 2.91 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 443 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (314)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (3 - イソプロポキシフェニルアミノメチル)  
15 - 5 - オキシピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール -  
4 - カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.41 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 436 (M + H)<sup>+</sup>。

20 実施例 17 (315)

2 - (2 - ((2R) - 5 - オキソ - 2 - (4 - トリフルオロメチルフェニ  
ルアミノメチル) ピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール  
- 4 - カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.55 分 ;

25 MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 446 (M + H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (316)

2- (2- ( (2R) -2- (3-メチルアミノカルボニルフェニルアミノ  
メチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チア  
ゾール-4-カルボン酸

5 HPLC保持時間 : 3.01 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 435 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (317)

2- (2- ( (2R) -2- (3-クロロ-2, 6-ジエチルフェニルアミ  
10 ノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チ  
アゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.81 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 468 (M+H)<sup>+</sup>。

## 15 実施例 17 (318)

2- (2- ( (2R) -2- (3-イソプロピルフェニルアミノメチル) -  
5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4  
-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.46 分 ;

20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 420 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (319)

2- (2- ( (2R) -2- (2, 3-ジメトキシフェニルアミノメチル)  
-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-  
25 4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.26 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 438 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (320)

2- (2- ( (2R) - 2- (3-メトキシ-5-トリフルオロメチルフェ  
5 ニルアミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1,  
3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.56 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 476 (M+H)<sup>+</sup>。

10 実施例 17 (321)

2- (2- ( (2R) - 2- (4- (モルホリン-4-イル) フェニルアミ  
ノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チ  
アゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 2.87 分 ;

15 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 463 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (322)

2- (2- ( (2R) - 2- (2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェ  
ニルアミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1,  
20 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.56 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 464 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (323)

25 2- (2- ( (2R) - 2- (2-クロロ-5-メチルフェニルアミノメチ  
ル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾー

ル-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.54 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 426 (M+H)<sup>+</sup>。

5 実施例 17 (3 2 4)

2-(2-((2R)-5-オキソ-2-(3,4,5-トリクロロフェニルアミノメチル)ピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.71 分 ;

10 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 482 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (3 2 5)

2-(2-((2R)-2-(3-クロロ-4-メトキシフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

15

HPLC保持時間 : 3.30 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 442 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (3 2 6)

20 2-(2-((2R)-2-(4-クロロ-2-メトキシ-5-メチルフェニルアミノメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.55 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 456 (M+H)<sup>+</sup>。

25

実施例 17 (3 2 7)

2- (2- ( (2R) -5-オキソ-2- (4-ペンチルオキシフェニルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.40 分 ;

5 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 464 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (328)

2- (2- ( (2R) -2- (4-ヘキシルオキシフェニルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

10

HPLC保持時間 : 3.52 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 478 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (329)

2- (2- ( (2R) -2- (2, 3-ジフルオロフェニルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

15

HPLC保持時間 : 3.40 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 414 (M+H)<sup>+</sup>。

20

実施例 17 (330)

2- (2- ( (2R) -5-オキソ-2- (2, 3, 4, 5-テトラフルオロフェニルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

25

HPLC保持時間 : 3.50 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 450 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (331)

- 2- (2- ( (2R) -2- (5-*t*-ブチル-2-メトキシフェニルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.49 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 464 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (332)

- 10 2- (2- ( (2R) -2- (3-クロロ-4-シアノフェニルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.35 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 437 (M+H)<sup>+</sup>。

15

## 実施例 17 (333)

2- (2- ( (2R) -5-オキソ-2- (2-トリフルオロメトキシフェニルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

- 20 HPLC 保持時間 : 3.57 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 462 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (334)

- 25 2- (2- ( (2R) -5-オキソ-2- (4-トリフルオロメチルチオフェニルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.70 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 478 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (335)

- 5 2- (2- ( (2R) - 5-オキソ-2- (3-トリフルオロメトキシフェニルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.59 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 462 (M+H)<sup>+</sup>。

10

実施例 17 (336)

2- (2- ( (2R) - 2- (2-メトキシ-5-トリフルオロメチルフェニルアミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

- 15 HPLC保持時間 : 3.56 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 476 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (337)

- 20 2- (2- ( (2R) - 2- (2-クロロ-4, 6-ジメチルフェニルアミノメチル) - 5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.56 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 440 (M+H)<sup>+</sup>。

- 25 実施例 17 (338)

2- (2- ( (2R) - 2- (2-クロロ-4-フルオロ-5-メチルフェ

ニルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.58 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 444 (M + H)<sup>+</sup>。

5

実施例 17 (339)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (2 - シアノ - 4, 5 - ジメトキシフェニルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

10 HPLC 保持時間 : 3.20 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 463 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 17 (340)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

15

HPLC 保持時間 : 3.57 分 ;

MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 464 (M + H)<sup>+</sup>。

20 実施例 17 (341)

2 - (2 - ((2R) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニルアミノメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸

HPLC 保持時間 : 3.23 分 ;

25 MASS データ (ESI, Pos. 20 V) : 426 (M + H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (342)

2- (2- ( (2R) -2- (4-ジフルオロメトキシフェニルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

5 HPLC保持時間 : 3.39 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 444 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (343)

10 2- (2- ( (2R) -2- (3-ブロモ-4-メチルフェニルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.56 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 472 (M+H)<sup>+</sup>。

15 実施例 17 (344)

2- (2- ( (2R) -2- (2-ジフルオロメトキシフェニルアミノメチル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.44 分 ;

20 MASSデータ (ESI, Pos. 20 V) : 444 (M+H)<sup>+</sup>。

## 実施例 17 (345)

25 2- (2- ( (2R) -5-オキソ-2- (3-トリフルオロメチルチオフェニルアミノメチル) ピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

HPLC保持時間 : 3.66 分 ;

MASSデータ (ESI, Pos. 20 V): 478 (M + H)<sup>+</sup>。

#### 参考例 2 1

5    t-ブチル (1R) - 2-ベンジルオキシ-1-ヒドロキシメチルエチルカーバメート

アルゴン雰囲気下、2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル-0-ベンジルーN-t-ブトキシカルボニルーL-セリネート (4.41 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (6.44 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。この反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出  
10    した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、下記物性を有する標題化合物 (3.30 g) を得た。

TLC: Rf 0.42 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.45 (s, 9 H) 2.61 (br. s., 1 H) 3.72 (m, 5 H) 4.53 (s, 2 H) 5.17 (br.  
15    s., 1 H) 7.34 (m, 5 H)。

#### 参考例 2 2

(2R) - 2-アミノ-3-ベンジルオキシプロパノール・塩酸塩

参考例 2 1 で製造した化合物 (3.30 g) のトルエン (20 mL) 溶液に、4  
20    mol/L 塩酸ジオキサン溶液 (4 mL) を加え、室温で 2 時間、60℃で 1 時間攪拌した。この反応混合物を冷却後、ヘキサンを加え、ろ過した。得られた残渣を乾燥し、下記物性を有する標題化合物 (2.18 g) を得た。

TLC: Rf 0.21 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.31 (br. s., 4 H) 3.69 (m, 5 H) 4.55 (s, 2 H) 7.31 (m, 5 H)。

25

#### 参考例 2 3

(4R) - 4 - ベンジルオキシメチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン

アルゴン雰囲気下、参考例 2 2 で製造した化合物 (2.15 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、氷冷却で 1, 1' - カルボニルジイミダゾール (1.77 g) およびトリエチルアミン (2.75 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。この反応溶液に 1, 1' - カルボニルジイミダゾール (1.77 g) を加え、60 °C で 3 時間攪拌した。反応溶液を冷却し、塩酸水溶液を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、下記物性を有する標題化合物 (2.00 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.68 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 3.47 (d, J=6.20 Hz, 2 H) 4.03 (m, 1 H) 4.11 (dd, J=8.40, 5.10 Hz, 1 H) 4.45 (t, J=8.40 Hz, 1 H) 4.54 (s, 2 H) 5.62 (br. s., 1 H) 7.32 (m, 5 H)。

#### 15 参考例 2 4

(4R) - 4 - ベンジルオキシメチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル酢酸・エチルエステル

アルゴン雰囲気下、参考例 2 3 で製造した化合物 (2.00 g) およびブromo酢酸エチル (2.42 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に t - ブトキシカリウム (1.29 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、下記物性を有する標題化合物 (1.18 g) を得た。

25 TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.24 (t, J=7.10 Hz, 3 H) 3.52 (dd, J=9.60, 4.00 Hz, 1 H) 3.60 (dd,

J=9.60, 6.60 Hz, 1 H) 3.97 (d, J=18.00 Hz, 1 H) 4.01 (dd, J=8.70, 6.30 Hz, 1 H) 4.15 (m, 3 H) 4.22 (d, J=18.00 Hz, 1 H) 4.44 (t, J=8.70 Hz, 1 H) 4.47 (d, J=12.00 Hz, 1 H) 4.53 (d, J=12.00 Hz, 1 H) 7.33 (m, 5 H)。

## 5 参考例 2 5

(4R) - 4 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル酢酸・エチルエステル

アルゴン雰囲気下、参考例 2 4 で製造した化合物 (1.17 g) のエタノール (20 mL) 溶液に、水酸化パラジウム - 炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気下で終夜撹拌した。反応混合物をろ過し、濃縮して、下記物性を有する標題化合物 (810 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.32 (t, J=7.10 Hz, 3 H) 3.63 (m, 3 H) 3.74 (d, J=18.00 Hz, 1 H) 3.86 (m, 1 H) 4.26 (m, 2 H) 4.39 (d, J=18.00 Hz, 1 H) 4.42 (d, J=8.00 Hz, 1 H)

15

## 参考例 2 6

(4R) - 4 - (3, 5 - ジクロロフェノキシメチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル酢酸・エチルエステル

アルゴン雰囲気下、参考例 2 5 で製造した化合物 (203 mg)、3, 5 - ジクロロフェノール (196 mg) およびトリフェニルホスフィン (314 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、40%ジエチルアゾジカルボキシレート - トルエン溶液 (0.54 mL) を滴下し、室温で4時間撹拌した。反応溶液にトリフェニルホスフィン (157 mg) および40%ジエチルアゾジカルボキシレート - トルエン溶液 (0.27 mL) を加え、室温で4時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : 酢酸エチル = 100 : 3) で精製し、下記物性を有する

標題化合物（271mg）を得た。

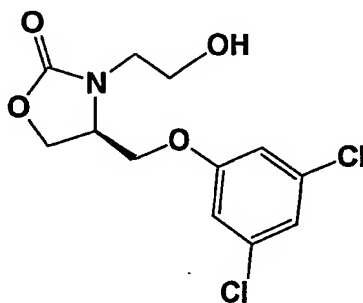
TLC: Rf 0.45（塩化メチレン：酢酸エチル＝4：1）；

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.26 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 4.14 (m, 7 H) 4.37 (m, 1 H) 4.57 (t, J=8.93 Hz, 1 H) 6.78 (d, J=1.65 Hz, 2 H) 7.02 (t, J=1.65 Hz, 1 H)。

5

#### 実施例 18

（4R）－4－（3，5－ジクロロフェノキシメチル）－3－（2－ヒドロキシエチル）－2－オキソ－1，3－オキサゾリジン



- 10 アルゴン雰囲気下、参考例 26 で製造した化合物（270mg）のテトラヒドロフラン（5 mL）溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（88mg）を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製
- 15 し、下記物性を有する本発明化合物（138mg）を得た。

TLC: Rf 0.21（塩化メチレン：酢酸エチル＝1：1）；

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.41 (m, 1 H) 3.59 (m, 1 H) 3.86 (m, 2 H) 4.10 (m, 2 H) 4.28 (m, 2 H) 4.51 (t, J=8.10 Hz, 1 H) 6.82 (d, J=1.80 Hz, 2 H) 7.02 (t, J=1.80 Hz, 1 H)。

#### 20 参考例 27

（2－（（4R）－4－（3，5－ジクロロフェノキシメチル）－2－オキ

ソー 1, 3-オキサゾリジン-3-イル) エチル・メタンスルホネート

実施例 18 で製造した化合物 (135 mg) およびトリエチルアミン (0.12 mL) の塩化メチレン (2 mL) 溶液に、氷冷下でメタンスルホニルクロライド (0.051 mL) を滴下し、1 時間撹拌した。反応溶液に塩酸水溶液を加え、  
5 酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、下記物性を有する標題化合物 (193 mg) を得た。

TLC: Rf 0.53 (塩化メチレン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.03 (s, 3 H) 3.58 (m, 1 H) 3.81 (m, 1 H) 4.09 (m, 2 H) 4.23 (dd, 10 J=8.50, 4.80 Hz, 1 H) 4.38 (m, 3 H) 4.53 (t, J=8.50 Hz, 1 H) 6.83 (d, J=1.80 Hz, 2 H) 7.03 (t, J=1.80 Hz, 1 H)。

#### 参考例 28

S-((4R)-4-(3, 5-ジクロロフェノキシメチル)-2-オキソ  
15 -1, 3-オキサゾリジン-3-イル) エチル・エタンチオエート

アルゴン雰囲気下、参考例 27 で製造した化合物 (193 mg) およびチオ酢酸カリウム (75 mg) のジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液を 60 °C で 2 時間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を  
20 水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、下記物性を有する標題化合物 (165 mg) を得た。

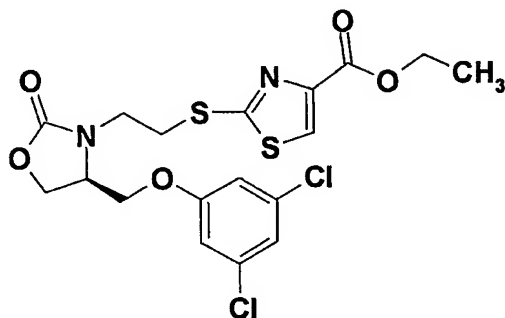
TLC: Rf 0.65 (塩化メチレン: 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.34 (s, 3 H) 3.07 (m, 2 H) 3.37 (m, 1 H) 3.60 (m, 1 H) 4.17 (m, 4 H) 4.46 (m, 1 H) 6.85 (d, J=1.80 Hz, 2 H) 7.02 (t, J=1.80 Hz, 1 H)。

#### 25 実施例 19

2-((2-((4S)-4-(3, 5-ジクロロフェノキシメチル)-2-

オキソ-1, 3-オキサゾリジンを3-イル) エチルチオ)-1, 3-チア  
ゾール-4-カルボン酸・エチルエステル



アルゴン雰囲気下、参考例 28 で製造した化合物 (165 mg) およびエ  
5 チル-2-プロモチアゾール-4-カルボキシレート (114 mg) のエタ  
ノール溶液を脱気し、炭酸カリウム (91 mg) を加え、室温で終夜撹拌し  
た。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水  
で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を  
シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1)  
10 で精製し、下記物性を有する本発明化合物 (144 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (トルエン：酢酸エチル=1：1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.39 (t, J=7.10 Hz, 3 H) 3.33 (ddd, J=13.80, 9.30, 6.00 Hz, 1 H)  
3.49 (ddd, J=13.80, 9.30, 5.10 Hz, 1 H) 3.65 (ddd, J=14.30, 9.30, 5.10 Hz, 1 H) 3.81  
(ddd, J=14.30, 9.30, 6.00 Hz, 1 H) 4.07 (dd, J=10.50, 3.00 Hz, 1 H) 4.40 (m, 5 H)  
15 4.69 (dd, J=10.50, 3.00 Hz, 1 H) 6.90 (d, J=1.80 Hz, 2 H) 6.96 (t, J=1.80 Hz, 1 H)  
8.00 (s, 1 H)。

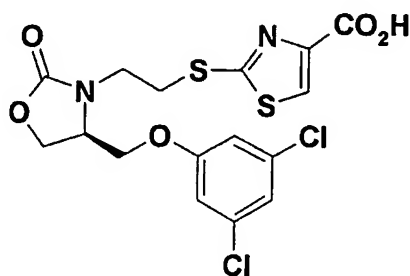
実施例 20 (1)、20 (2)

実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 19 で製造した化合物または  
20 その代わりに相当するエステルを用いて、実施例 2 と同様の操作に付すこと

により、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 20 (1)

2 - (2 - ((4S) - 4 - (3, 5 - ジクロロフェノキシメチル) - 2 -  
 5 オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チア  
 ザール - 4 - カルボン酸



TLC: Rf 0.58 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.37 (ddd, J=13.50, 9.30, 6.00 Hz, 1 H) 3.53 (ddd, J=13.50, 9.30,  
 10 6.00 Hz, 1 H) 3.69 (ddd, J=14.10, 9.30, 5.20 Hz, 1 H) 3.83 (ddd, J=14.10, 9.30, 6.00  
 Hz, 1 H) 4.06 (m, 1 H) 4.36 (m, 4 H) 6.84 (d, J=1.80 Hz, 2 H) 6.98 (t, J=1.80 Hz, 1  
 H) 8.14 (s, 1 H)。

実施例 20 (2)

15 2 - (2 - ((4S) - 2 - オキソ - 4 - ((3 - (トリフルオロメトキシ)  
 フェノキシ) メチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) エチルチオ)  
 - 1, 3 - チアザール - 4 - カルボン酸

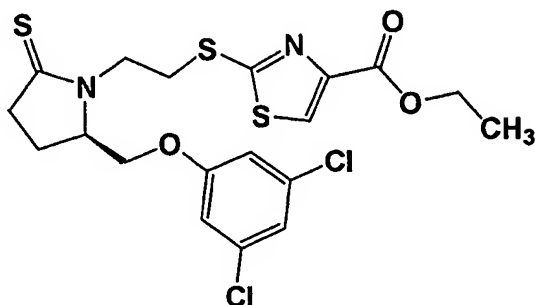
TLC: Rf 0.26 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.39 (m, J=14.20, 9.00, 5.90 Hz, 1 H) 3.54 (ddd, J=14.20, 9.00,  
 20 5.30 Hz, 1 H) 3.71 (ddd, J=14.20, 9.00, 5.30 Hz, 1 H) 3.85 (ddd, J=14.20, 9.00, 5.90  
 Hz, 1 H) 4.08 (m, 1 H) 4.31 (m, 3 H) 4.47 (t, J=7.90 Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.86 (m,

2 H) 7.31 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H)。

## 実施例 2 1

2- (2- ( (2R) -2- (3, 5-ジクロロフェノキシメチル) -5-チオキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル



実施例 5 (3 2) で製造した化合物 (190 mg) のトルエン (3 mL) 溶液に、ローソン試薬 (97 mg) を加え 50℃で1時間攪拌した。反応溶  
10 液を室温に冷却し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4：1) で精製し、下記物性を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (ヘキサン：酢酸エチル=4：1) ；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.34 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 2.17 (m, 2 H) 2.97 (m, 1 H) 3.21 (m, 2  
H) 3.64 (m, 1 H) 4.03 (m, 2 H) 4.19 (m, 1 H) 4.36 (m, 3 H) 4.92 (dd, J=10.71, 2.75  
15 Hz, 1 H) 6.86 (m, 3 H) 7.94 (s, 1 H)。

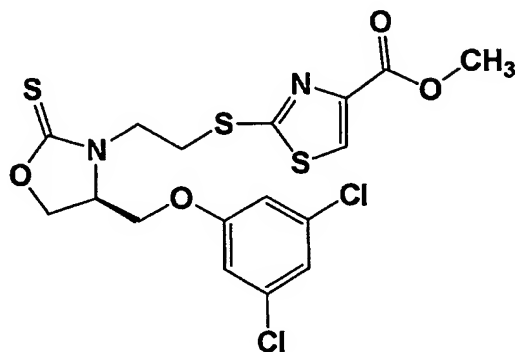
## 実施例 2 1 (1)、2 1 (2)

実施例 5 (3 2) で製造した化合物の代わりに相当するエステルを用いて、  
実施例 2 1 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

20

## 実施例 2 1 (1)

2- (2- ( (4S) -4- (3, 5-ジクロロフェノキシメチル) -2-チオキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸・メチルエステル



- 5 TLC: Rf 0.47 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.36 (ddd, J=13.50, 9.90, 5.10 Hz, 1 H) 3.65 (ddd, J=13.50, 10.20, 5.10 Hz, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 3.97 (m, 1 H) 4.14 (m, 2 H) 4.63 (m, 3 H) 4.92 (m, 1 H) 6.93 (d, J=1.80 Hz, 2 H) 6.97 (t, J=1.80 Hz, 1 H) 8.02 (s, 1 H)。

#### 10 実施例 21 (2)

2- (2- ( (4S) -2-チオキソ-4- (3-トリフルオロメトキシフェノキシメチル) -1, 3-オキサゾリジン-3-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸・メチルエステル

TLC: Rf 0.43 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.41 (ddd, J=13.70, 9.70, 5.30 Hz, 1 H) 3.65 (ddd, J=13.70, 9.80, 5.40 Hz, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 3.96 (ddd, J=13.80, 9.60, 5.50 Hz, 1 H) 4.17 (m, 2 H) 4.64 (m, 3 H) 4.82 (m, 1 H) 6.86 (m, 3 H) 7.26 (m, 1 H) 8.01 (s, 1 H)。

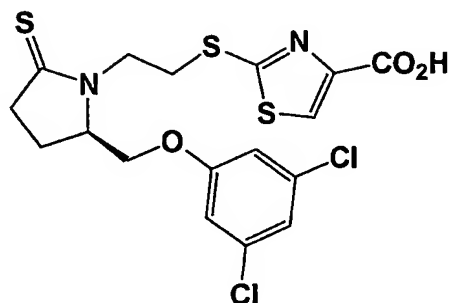
#### 実施例 22 (1) ~ 22 (3)

- 20 実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 21、21 (1) および 21 (2) で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作に付すことにより、

以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 22 (1) .

2 - (2 - ((2R) - 2 - (3, 5 - ジクロロフェノキシメチル) - 5 -  
 5 チオキノピロリジン - 1 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チアゾール - 4 -  
 カルボン酸



TLC : Rf 0.26 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.17 (s, 1H), 6.96 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.1 Hz, 2H),  
 10 4.66 (dd, J = 10.2, 3.0 Hz, 1H), 4.44-4.24 (m, 2H), 4.16-3.95 (m, 2H), 3.73 (m, 1H),  
 3.39 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.06 (m, 1H)。

実施例 22 (2)

2 - (2 - ((4S) - 4 - (3, 5 - ジクロロフェノキシメチル) - 2 -  
 15 チオキノ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) エチルチオ) - 1, 3 - チ  
 アゾール - 4 - カルボン酸

TLC : Rf 0.57 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 3.43 (m, 1H) 3.70 (m, 1H) 3.96 (m, 1H) 4.08 (m, 1H) 4.19 (m,  
 1H) 4.57 (m, 4H) 6.87 (d, J = 1.80 Hz, 2H) 6.98 (t, J = 1.80 Hz, 1H) 8.16 (s, 1H)。

20

実施例 22 (3)

2- (2- ( (4S) -2-チオキソ-4- (3-トリフルオロメトキシフェノキシメチル) -1, 3-オキサゾリジン-3-イル) エチルチオ) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.54 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸= 90: 10: 1) ;

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.46 (m, 1 H) 3.70 (m, 1 H) 3.97 (m, 1 H) 4.10 (m, 1 H) 4.22 (m, 1 H) 4.58 (m, 4 H) 6.84 (m, 3 H) 7.28 (t, J=8.20 Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H)。

#### 製剤例 1

- 以下の各成分を常法により混合したのち、打錠して、1錠中に 0.5mg の活性成分を含有する錠剤 100錠を得た。

- |  |                  |
|--|------------------|
| ・ 2- (2- (2- (4-n-ブチルフェニル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸・ $\alpha$ -シクロデキストリン | 250mg (含有量 50mg) |
| ・ カルボキシメチルセルロース カルシウム  | 200mg            |
| 15 ・ ステアリン酸マグネシウム  | 100mg            |
| ・ 微結晶セルロース   | 9.2g             |

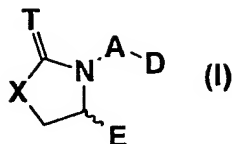
#### 製剤例 2

- 以下の各成分を常法により混合したのち、溶液を常法により滅菌し、1ml 1つつバイアルに充填し、常法により凍結乾燥し、1バイアル中 0.2mg の活性成分を含有するバイアル 100本を得た。

- |  |                  |
|--|------------------|
| ・ 2- (2- (2- (4-n-ブチルフェニル) -5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ) チアゾール-4-カルボン酸・ $\alpha$ -シクロデキストリン | 100mg (含有量 20mg) |
| 25 ・ マンニット   | 5g               |
| ・ 蒸留水  | 100ml            |

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式 (I)



- 5 (式中、Tは、(1)酸素原子、または(2)硫黄原子を表わし、  
 Xは、(1)−CH<sub>2</sub>−基、(2)−O−基、または(3)−S−基を表わし、  
 AはA<sup>1</sup>またはA<sup>2</sup>を表わし、  
 A<sup>1</sup>は、(1)1〜2個のC 1〜4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2  
 〜8アルキレン基、(2)1〜2個のC 1〜4アルキル基で置換されていてもよ  
 い直鎖のC 2〜8アルケニレン基、または(3)1〜2個のC 1〜4アルキル基  
 10 で置換されていてもよい直鎖のC 2〜8アルキニレン基を表わし、  
 A<sup>2</sup>は−G<sup>1</sup>−G<sup>2</sup>−G<sup>3</sup>−基を表わし、  
 G<sup>1</sup>は、(1)1〜2個のC 1〜4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 1  
 〜4アルキレン基、(2)1〜2個のC 1〜4アルキル基で置換されていてもよ  
 い直鎖のC 2〜4アルケニレン基、または(3)1〜2個のC 1〜4アルキル基  
 15 で置換されていてもよい直鎖のC 2〜4アルキニレン基を表わし、  
 G<sup>2</sup>は、(1)−Y−基、(2)−環1−基、(3)−Y−環1−基、(4)−環1−Y−基、  
 または(5)−Y−C 1〜4アルキレン−環1−基を表わし、  
 Yは、(1)−S−基、(2)−SO−基、(3)−SO<sub>2</sub>−基、(4)−O−基、または(5)  
 20 −NR<sup>1</sup>−基を表わし、  
 R<sup>1</sup>は、(1)水素原子、(2)C 1〜10アルキル基、または(3)C 2〜10アシル  
 基を表わし、  
 G<sup>3</sup>は、(1)単結合、(2)1〜2個のC 1〜4アルキル基で置換されていてもよ

い直鎖のC 1～4アルキレン基、(3)1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～4アルケニレン基、または(4)1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～4アルキニレン基を表わし、

5 Dは、D<sup>1</sup>またはD<sup>2</sup>を表わし、

D<sup>1</sup>は、(1)－COOH基、(2)－COOR<sup>2</sup>基、(3)テトラゾール－5－イル基、または(4)－CONR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>基を表わし、

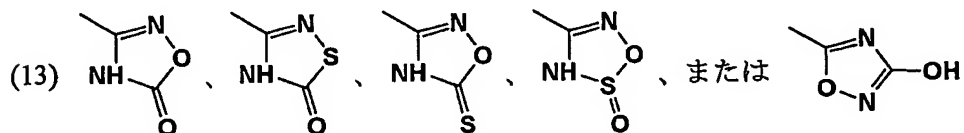
R<sup>2</sup>は、(1)C 1～10アルキル基、(2)フェニル基、(3)フェニル基で置換されたC 1～10アルキル基、または(4)ビフェニル基を表わし、

10 R<sup>3</sup>は、(1)水素原子、または(2)C 1～10アルキル基を表わし、

R<sup>4</sup>は、(1)C 1～10アルキル基、または(2)フェニル基を表わし、

D<sup>2</sup>は、(1)－CH<sub>2</sub>OH基、(2)－CH<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>基、(3)水酸基、(4)－OR<sup>5</sup>基、(5)ホルミル基、(6)－CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>基、(7)－CONR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>基、(8)－CO－(NH－アミノ酸残基－CO)<sub>m</sub>－OH基、(9)－O－(CO－アミノ酸残基－

15 NH)<sub>m</sub>－H基、(10)－COOR<sup>9</sup>基、(11)－OCO－R<sup>10</sup>基、(12)－COO－Z<sup>1</sup>－Z<sup>2</sup>－Z<sup>3</sup>基、または



を表わし、

R<sup>5</sup>はC 1～10アルキル基を表わし、

20 R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それぞれ独立して、(1)水素原子、または(2)C 1～10アルキル基を表わし、

R<sup>8</sup>はフェニル基で置換されたC 1～10アルキル基を表わし、

R<sup>9</sup>は、(1)C 1～10アルキル基、C 1～10アルコキシ基、およびハロゲン原子から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいビフェニル基で

置換されたC 1～1 0アルキル基、または(2)C 1～1 0アルキル基、C 1～1 0アルコキシ基、およびハロゲン原子から選ばれる1～3個の置換基で置換されたビフェニル基を表わし、

R<sup>10</sup>は、(1)フェニル基、または(2)C 1～1 0アルキル基を表わし、

5 mは1または2を表わし、

Z<sup>1</sup>は、(1)C 1～1 5アルキレン基、(2)C 2～1 5アルケニレン基、または(3)C 2～1 5アルキニレン基を表わし、

Z<sup>2</sup>は、(1)–CO–基、(2)–OCO–基、(3)–COO–基、(4)–CONR<sup>Z1</sup>–基、(5)–NR<sup>Z2</sup>CO–基、(6)–O–基、(7)–S–基、(8)–SO<sub>2</sub>–基、(9)  
10 –SO<sub>2</sub>–NR<sup>Z2</sup>–基、(10)–NR<sup>Z2</sup>SO<sub>2</sub>–基、(11)–NR<sup>Z3</sup>–基、(12)–NR<sup>Z4</sup>CONR<sup>Z5</sup>–基、(13)–NR<sup>Z6</sup>COO–基、(14)–OCONR<sup>Z7</sup>–基、  
または(15)–OCOO–基を表わし、

Z<sup>3</sup>は、(1)水素原子、(2)C 1～1 5アルキル基、(3)C 2～1 5アルケニル基、  
(4)C 2～1 5アルキニル基、(5)環Z、または(6)C 1～1 0アルコキシ基、C  
15 1～1 0アルキルチオ基、C 1～1 0アルキル–NR<sup>Z8</sup>–基、または環Zで  
置換されたC 1～1 0アルキル基を表わし、

環Zは、(1)一部または全部が飽和されていてもよいC 3～1 5の単環、二環  
または三環式炭素環アリール、または(2)酸素原子、窒素原子、および硫黄原子  
から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和され  
20 ていてもよい3～1 5員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わ  
し、

R<sup>Z1</sup>、R<sup>Z2</sup>、R<sup>Z3</sup>、R<sup>Z4</sup>、R<sup>Z5</sup>、R<sup>Z6</sup>、R<sup>Z7</sup>、およびR<sup>Z8</sup>は、それぞれ独立して、水素原子またはC 1～1 5アルキル基を表わし、

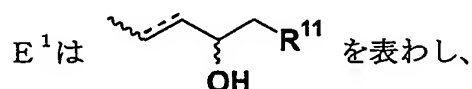
R<sup>Z1</sup>とZ<sup>3</sup>基は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、5～7員の  
25 単環飽和ヘテロ環を表わしてもよく、上記ヘテロ環はさらに酸素原子、窒素  
原子、および硫黄原子から選択される1個のヘテロ原子を含んでもよく、

環Z、および $R^{Z1}$ と $Z^3$ が結合している窒素原子と一緒に表わされる単環飽和ヘテロ環は、下記(1)~(4)から選択される、1~3個の基で置換されてもよく；

- (1)C 1~1 5アルキル基、(2)C 2~1 5アルケニル基、(3)C 2~1 5アルキ  
5 ニル基、(4)C 1~1 0アルコキシ基、C 1~1 0アルキルチオ基、またはC  
1~1 0アルキル- $NR^{Z9}$ -基で置換されたC 1~1 0アルキル基；

$R^{Z9}$ は水素原子、またはC 1~1 0アルキル基を表わし、

Eは、 $E^1$ または $E^2$ を表わし、



- 10  $R^{11}$ は、(1)C 1~1 0アルキル基、(2)C 1~1 0アルキルチオ基、(3)C 3~  
8シクロアルキル基で置換されたC 1~1 0アルキル基、(4)環2で置換され  
たC 1~1 0アルキル基、または(5)- $W^1-W^2$ -環2で置換されたC 1~1  
0アルキル基を表わし、

$W^1$ は、(1)-O-基、(2)-S-基、(3)-SO-基、(4)-SO<sub>2</sub>-基、(5)-N

- 15  $R^{11-1}$ -基、(6)カルボニル基、(7)- $NR^{11-1}SO_2$ -基、(8)カルボニルアミ  
ノ基、または(9)アミノカルボニル基を表わし、

$R^{11-1}$ は、(1)水素原子、(2)C 1~1 0アルキル基、または(3)C 2~1 0ア  
シル基を表わし、

$W^2$ は、(1)単結合、または(2)C 1~4アルキル基、ハロゲン原子、または水

- 20 酸基で置換されていてもよいC 1~8アルキル基を表わし、

$E^2$ は、(1) $U^1-U^2-U^3$ 基、または(2)環4基を表わし、

$U^1$ は、(1)C 1~4アルキレン基、(2)C 2~4アルケニレン基、(3)C 2~4  
アルキニレン基、(4)-環3-基、(5)C 1~4アルキレン基-環3-基、(6)  
C 2~4アルケニレン基-環3-基、または(7)C 2~4アルキニレン基-環  
25 3-基を表わし、

$U^2$ は、(1)単結合、(2) $-CH_2-$ 基、(3) $-CHOH-$ 基、(4) $-O-$ 基、(5) $-S-$ 基、(6) $-SO-$ 基、(7) $-SO_2-$ 基、(8) $-NR^{12}-$ 基、(9)カルボニル基、(10) $-NR^{12}SO_2-$ 基、(11)カルボニルアミノ基、または(12)アミノカルボニル基を表わし、

- 5  $R^{12}$ は、(1)水素原子、(2) $C1 \sim 10$ アルキル基、または(3) $C2 \sim 10$ アシル基を表わし、

- $U^3$ は、(1) $C1 \sim 10$ アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基、および $NR^{13}R^{14}$ 基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい $C1 \sim 8$ アルキル基、(2) $C1 \sim 10$ アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基、および $-NR^{13}R^{14}$ 基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい $C2 \sim 8$ アルケニル基、(3)  
10  $C1 \sim 10$ アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基、および $-NR^{13}R^{14}$ 基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい $C2 \sim 8$ アルキニル基、(4)環4基で置換されている $C1 \sim 8$ アルキル基、または(5)環4基を表わし、

$R^{13}$ および $R^{14}$ は、それぞれ独立して、(1)水素原子、または(2) $C1 \sim 10$ アルキル基を表わし、

- 環1、環2、環3、または環4は、1～5個のRで置換されていてもよく、  
Rは、(1) $C1 \sim 10$ アルキル基、(2) $C2 \sim 10$ アルケニル基、(3) $C2 \sim 10$   
20 アルキニル基、(4) $C1 \sim 10$ アルコキシ基、(5) $C1 \sim 10$ アルキルチオ基、(6)ハロゲン原子、(7)水酸基、(8)ニトロ基、(9) $-NR^{15}R^{16}$ 基、(10) $C1 \sim 10$ アルコキシ基で置換された $C1 \sim 10$ アルキル基、(11)1～3個のハロゲン原子で置換された $C1 \sim 10$ アルキル基、(12)1～3個のハロゲン原子で置換された $C1 \sim 10$ アルコキシ基で置換された $C1 \sim 10$ アルキル基、(13) $-N$   
25  $R^{15}R^{16}$ 基で置換された $C1 \sim 10$ アルキル基、(14)環5基、(15) $-O-$ 環5基、(16)環5基で置換された $C1 \sim 10$ アルキル基、(17)環5基で置換された

C 2～10アルケニル基、(18)環5基で置換されたC 2～10アルキニル基、  
 (19)環5基で置換されたC 1～10アルコキシ基、(20)－O－環5基で置換さ  
 れたC 1～10アルキル基、(21)COOR<sup>17</sup>基、(22)1～4個のハロゲン原子  
 で置換されたC 1～10アルコキシ基、(23)ホルミル基、(24)ヒドロキシ基で  
 5 置換されたC 1～10アルキル基、または(25)C 2～10アシル基を表わし、  
 R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、およびR<sup>17</sup>は、それぞれ独立して、(1)水素原子、または(2)C  
 1～10アルキル基を表わし、

環5は、下記(1)～(9)から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよ  
 く；

10 (1)C 1～10アルキル基、(2)C 2～10アルケニル基、(3)C 2～10アルキ  
 ニル基、(4)C 1～10アルコキシ基、(5)C 1～10アルコキシ基で置換され  
 たC 1～10アルキル基、(6)ハロゲン原子、(7)水酸基、(8)1～3個のハロゲ  
 ン原子で置換されたC 1～10アルキル基、(9)1～3個のハロゲン原子で置  
 換されたC 1～10アルコキシ基で置換されたC 1～10アルキル基；

15 環1、環2、環3、環4、および環5は、各々独立して

(1)一部または全部が飽和されていてもよいC 3～15の単環、二環または三  
 環式炭素環アリール、または(2)1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子お  
 よび／または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部ま  
 たは全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテ  
 20 ロ環アリールを表わす。

ただし、

1) EがE<sup>2</sup>を表わし、E<sup>2</sup>がU<sup>1</sup>—U<sup>2</sup>—U<sup>3</sup>基を表わし、かつU<sup>1</sup>がC 2アル  
 キレン基またはC 2アルケニレン基を表わすとき、U<sup>2</sup>は－CHOH－基を表  
 わさず、

25 2) U<sup>3</sup>が少なくともひとつの水酸基によって置換されたC 1～8アルキル基  
 を表わすとき、U<sup>1</sup>—U<sup>2</sup>はC 2アルキレン基またはC 2アルケニレン基を表

わさず、

3) AがA<sup>1</sup>を表わし、かつDがD<sup>1</sup>を表わすとき、EはE<sup>1</sup>を表わさず、

4) Tが酸素原子を表わし、Xが-CH<sub>2</sub>-基を表わし、DがD<sup>1</sup>を表わし、D<sup>1</sup>がCOOH基を表わし、AがA<sup>1</sup>を表わし、A<sup>1</sup>が直鎖のC 2-8アルキレン基を表わし、EがE<sup>2</sup>を表わし、E<sup>2</sup>がU<sup>1</sup>-U<sup>2</sup>-U<sup>3</sup>を表わし、U<sup>1</sup>がC 1

5 ~4アルキレン基を表わし、かつU<sup>3</sup>がC 1~8アルキル基を表わすとき、U<sup>2</sup>は単結合、-CH<sub>2</sub>-基、-NR<sup>12</sup>-基、またはカルボニル基を表わさず、  
5) Tが酸素原子を表わし、Xが-CH<sub>2</sub>-基を表わし、DがD<sup>1</sup>を表わし、D<sup>1</sup>がCOOH基を表わし、AがA<sup>2</sup>を表わし、G<sup>1</sup>がC 1~4アルキレン基を表わし、G<sup>2</sup>が-O-基または-NR<sup>1</sup>-基を表わし、G<sup>3</sup>が単結合またはC 1~4アルキレン基を表わし、EがE<sup>2</sup>を表わし、E<sup>2</sup>がU<sup>1</sup>-U<sup>2</sup>-U<sup>3</sup>を表わし、U<sup>1</sup>がC 1~4アルキレン基を表わし、かつU<sup>3</sup>がC 1~8アルキル基を表わすとき、U<sup>2</sup>は単結合、-CH<sub>2</sub>-基、-NR<sup>12</sup>-基、またはカルボニル基を表わさず、

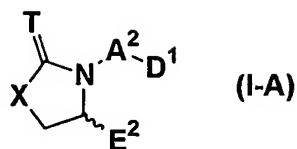
15 6) Tが酸素原子を表わし、Xが-CH<sub>2</sub>-基を表わし、DがD<sup>1</sup>を表わし、EがE<sup>2</sup>を表わし、E<sup>2</sup>がU<sup>1</sup>-U<sup>2</sup>-U<sup>3</sup>を表わし、U<sup>1</sup>がC 2アルキレン基またはC 2アルケニレン基を表わし、かつU<sup>2</sup>が-CO-基を表わすとき、AがA<sup>1</sup>を表わさず、

7) 4-[ (2- { (2R) -2- [ (1E, 3S) -3-ヒドロキシオ  
20 クト-1-エニル] -5-オキソ-ピロリジン-1-イル} エチル) チオ]  
ブタン酸および4- {2- [ (R) -2- ( (E) -3-ヒドロキシオク  
ト-1-エニル) -5-オキソ-ピロリジン-1-イル] -エチル} -安息  
香酸を除く。)

で示される8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に

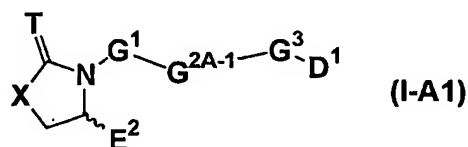
25 許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。

## 2. 一般式 (I-A)



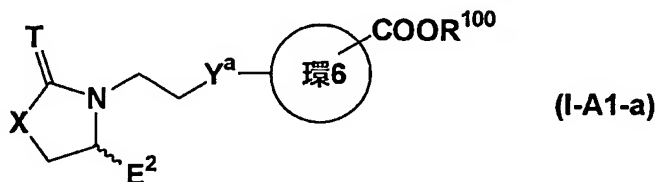
(式中、すべての記号は請求の範囲 1 の記載と同じ意味を表わす。) で示される請求の範囲 1 記載の 8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それら  
5 の薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。

## 3. 一般式 (I-A1)



(式中、G<sup>2A-1</sup>は-Y<sup>a</sup>-環 1-基を表わし、Y<sup>a</sup>は-S-基、-SO<sub>2</sub>-基、  
10 -O-基、または-NR<sub>1</sub>-基を表わし、その他の記号は請求の範囲 1 の記載  
と同じ意味を表わす。) で示される請求の範囲 1 または 2 記載の 8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に許容される塩、または  
それらのシクロデキストリン包接化合物。

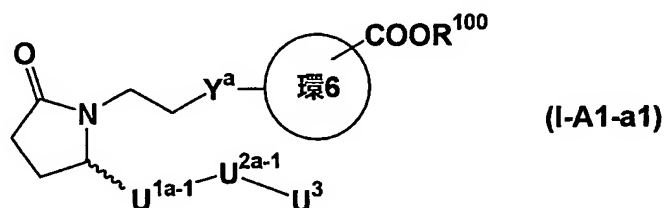
## 15 4. 一般式 (I-A1-a)



(式中、環 6 は C 5 または 6 の単環式炭素環アリール、または 1 ~ 4 個の窒

素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい5または6員の単環式ヘテロ環アリールを表わし、 $R^{100}$ は水素原子、またはC1～4アルキル基を表わし、その他の記号は請求の範囲3の記載と同じ意味を表わす。)で示される請求の範囲1乃至3のいずれかに記載の8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。

#### 5. 一般式 (I-A1-a1)

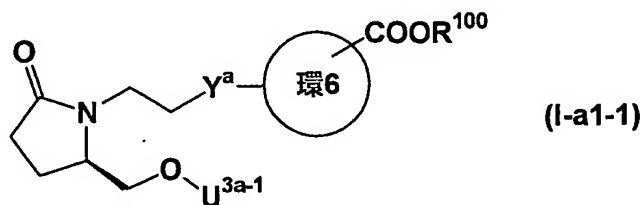


10

(式中、 $U^{1a-1}$ はC1～4のアルキル基、C2～4のアルケニル基、C2～4のアルキニル基を表わし、 $U^{2a-1}$ は-O-基、-S-基、-SO-基、-SO<sub>2</sub>-基、-NR<sup>12</sup>-基を表わし、その他の記号は請求の範囲4の記載と同じ意味を表わす。)で示される請求の範囲1乃至4のいずれかに記載の8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。

15

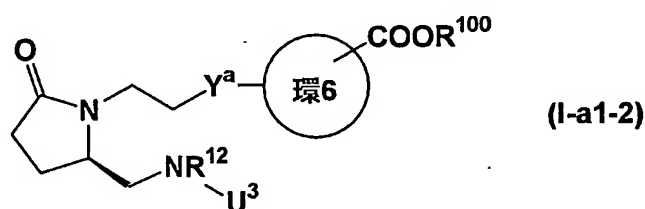
#### 6. 一般式 (I-a1-1)



(式中、 $U^{3a-1}$ はC 1～8のアルキル基、または環4基を表わし、その他の記号は請求の範囲4の記載と同じ意味を表わす。)で示される請求の範囲1乃至5のいずれかに記載の8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物

5 物。

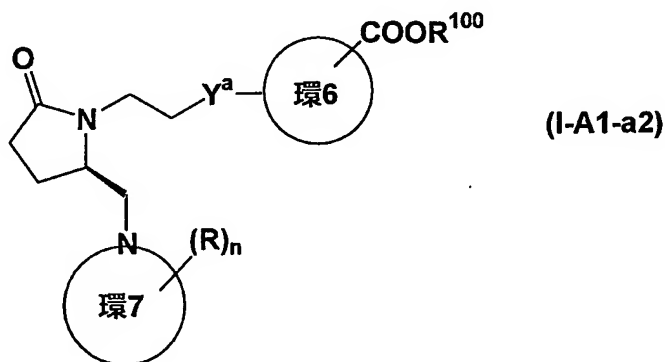
7. 一般式 (I-a1-2)



(式中、すべての記号は請求の範囲4の記載と同じ意味を表わす。)で示される請求の範囲1乃至5のいずれかに記載の8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。

10

8. 一般式 (I-A1-a2)

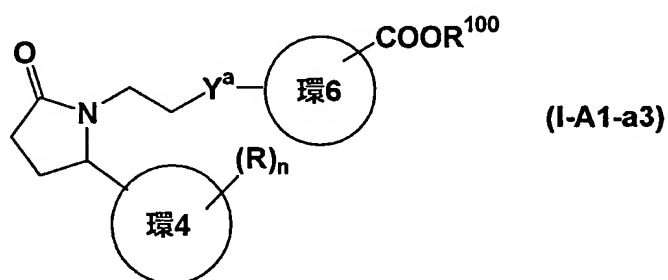


15

(式中、環7は少なくとも一つの窒素原子を含み、さらに1～2個の酸素原

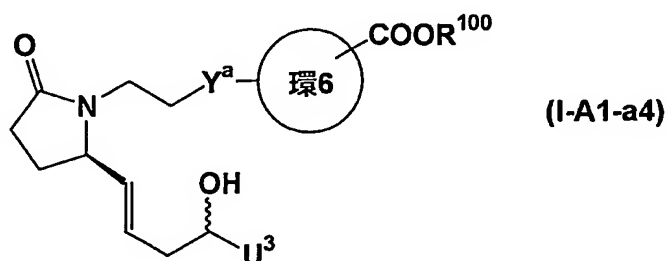
- 子および／または1～2個の硫黄原子を含んでいてもよい、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリアルを表わし、nは1～3の整数を表わし、その他の記号は請求の範囲4の記載と同じ意味を表わす。)で示される請求の範囲1乃至4のいずれかに記載の8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。

9. 一般式 (I-A1-a3)



- 10 (式中、すべての記号は請求の範囲8の記載と同じ意味を表わす。)で示される請求の範囲1乃至4のいずれかに記載の8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。

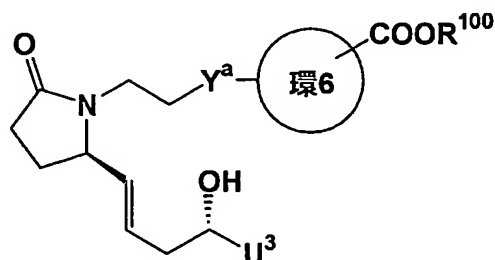
15 10. 一般式 (I-A1-a4)



(式中、すべての記号は請求の範囲4の記載と同じ意味を表わす。)で示さ

れる請求の範囲 1 乃至 4 のいずれかに記載の 8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。

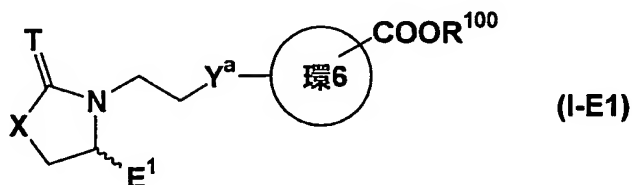
- 5 1 1. 一般式 (I-A1-a4) で示される化合物が



(式中、すべての記号は請求の範囲 4 の記載と同じ意味を表わす。) である請求の範囲 10 記載の 8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。

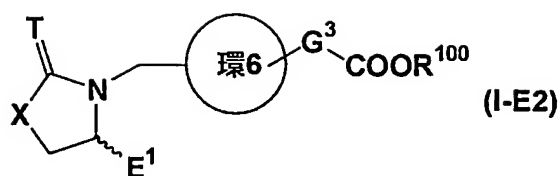
10

- 1 2. 一般式 (I-E1)



(式中、すべての記号は請求の範囲 4 の記載と同じ意味を表わす。) で示される請求の範囲 1 記載の 8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それら  
15 の薬理的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。

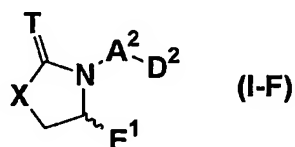
- 1 3. 一般式 (I-E2)



(式中、すべての記号は請求の範囲 4 の記載と同じ意味を表わす。) で示される請求の範囲 1 記載の 8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。

5

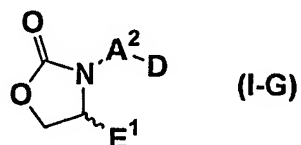
#### 14. 一般式 (I-F)



(式中、すべての記号は請求の範囲 1 の記載と同じ意味を表わす。) で示される請求の範囲 1 記載の 8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。

10

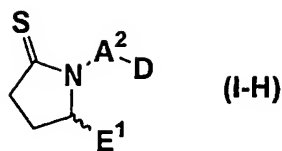
#### 15. 一般式 (I-G)



(式中、すべての記号は請求の範囲 1 の記載と同じ意味を表わす。) で示される請求の範囲 1 記載の 8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。

15

#### 16. 一般式 (I-H)



(式中、すべての記号は請求の範囲 1 の記載と同じ意味を表わす。) で示される請求の範囲 1 記載の 8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。

5

17. 実施例 1 乃至 22 のいずれかに記載の化合物である請求の範囲 1 記載の 8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。

10 18. 請求の範囲 1 乃至 17 のいずれかに記載の 8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

15 19. EP<sub>2</sub>および/またはEP<sub>4</sub>受容体アゴニストである請求の範囲 18 に記載の医薬品組成物。

20 20. 請求の範囲 1 乃至 17 のいずれかに記載の 8-アザプロスタグランジン誘導体化合物、それらの薬理学的に許容される塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物を有効成分として含有する、免疫疾患、アレルギー性疾患、神経細胞死、月経困難症、早産、流産、禿頭症、網膜神経障害、勃起不全、関節炎、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、肝硬変、ショック、腎炎、腎不全、循環器系疾患、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル (Still) 病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クロ

ーン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、骨疾患の予防および／  
または治療剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/02478

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D207/27, 409/06, 417/06, 417/12, 413/06, 263/24, 405/12, 409/12, 405/06, A61K31/4015, 31/4025, 31/427, 31/421, 31/422, A61P1/00, 1/16, 7/00, 9/00, 9/08, 9/10, 9/12,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D207/27, 409/06, 417/06, 417/12, 413/06, 263/24, 405/12, 409/12, 405/06, A61K31/4015, 31/4025, 31/427, 31/421, 31/422

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 03/009872 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 February, 2003 (06.02.03), Full text (Family: none)	1-20
P, X	WO 03/008377 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 30 January, 2003 (30.01.03), Full text (Family: none)	1-20
P, X	WO 02/42268 A (PFIZER PRODUCTS INC.), 03 May, 2002 (03.05.02), Full text & US 2002/065308 A	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

08 April, 2003 (08.04.03)

Date of mailing of the international search report

22 April, 2003 (22.04.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/02478

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 471201 A (HOECHST AG.), 19 February, 1992 (19.02.92), Full text & DE 4023216 A	1-17
P,X	WO 03/007941 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 30 January, 2003 (30.01.03), Full text & US 2003/064964 A	1-20
P,A	WO 02/24647 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 28 March, 2002 (28.03.02), Full text & AU 2001090250 A	1-20
X	JP 2001-233792 A (Pfizer Products Inc.), 28 August, 2001 (28.08.01), Full text & EP 1132086 A	1-20
X	JP 2001-220357 A (Pfizer Products Inc.), 14 August, 2001 (14.08.01), Full text & EP 1121939 A	1-20
X	JP 2001-181210 A (Pfizer Products Inc.), 03 July, 2001 (03.07.01), Full text & EP 1110949 A	1-20

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/02478

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-20  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
(See extra sheet)
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP03/02478

**Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 11/00, 11/06, 11/08, 13/12, 15/06, 15/10, 19/02, 19/08,  
19/10, 25/00, 27/02, 29/00, 35/00, 37/02, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both  
national classification and IPC)

**Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet(1)**

The inventions as set forth in claims 1 to 20 relate to the compounds represented by the general formula (I) or medicinal compositions containing the same as the active ingredient. However, the compounds include various compounds over an extremely broad range and parts excluded therefrom are highly complicated, which makes it difficult to make complete examination. On the other hand, only part of these compounds are supported by the description in the meaning as described in PCT Article 6 and disclosed therein in the meaning as described in PCT Article 5.

Therefore, claims 1 to 20 and the description do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out.

In this international search report, therefore, prior art documents concerning the inventions according to claims 1 to 20 were examined based on the compounds specifically presented in the description within the scope of reasonable burden.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07D207/27, 409/06, 417/06, 417/12, 413/06, 263/24, 405/12, 409/12, 405/06, A61K31/4015, 31/4025, 31/427, 31/421, 31/422, A61P1/00, 1/16, 7/00, 9/00, 9/08, 9/10, 9/12, 11/00, 11/06, 11/08, 13/12, 15/06, 15/10, 19/02, 19/08, 19/10, 25/00, 27/02, 29/00, 35/00, 37/02, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07D207/27, 409/06, 417/06, 417/12, 413/06, 263/24, 405/12, 409/12, 405/06, A61K31/4015, 31/4025, 31/427, 31/421, 31/422

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P、X	WO 03/009872 A (小野薬品工業株式会社) 2003.02.06, 文献全体 (ファミリーなし)	1-20
P、X	WO 03/008377 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2003.01.30, 文献全体 (ファミリーなし)	1-20
P、X	WO 02/42268 A (PFIZER PRODUCTS INC.) 2002.05.03, 文献全体 & US 2002/065308 A	1-20

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリ

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.04.03

国際調査報告の発送日

22.04.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一



4P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 471201 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 199 2.02.19, 文献全体 & DE 4023216 A	1-17
P, X	WO 03/007941 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 200 3.01.30, 文献全体 & US 2003/064964 A	1-20
P, A	WO 02/24647 A (小野薬品工業株式会社) 2002. 03.28, 文献全体 & AU 2001090250 A	1-20
X	JP 2001-233792 A (ファイザー・プロダクツ・イ ンク) 2001.08.28, 文献全体 & EP 113208 6 A	1-20
X	JP 2001-220357 A (ファイザー・プロダクツ・イ ンク) 2001.08.14, 文献全体 & EP 112193 9 A	1-20
X	JP 2001-181210 A (ファイザー・プロダクツ・イ ンク) 2001.07.03, 文献全体 & EP 111094 9 A	1-20

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☒ 請求の範囲 1-20 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

## 別紙参照

3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## 第 I 欄の 2. について

請求の範囲 1-20 に係る発明は、一般式 (I) で表される化合物又はそれを有効成分とする医薬組成物の発明であるが、同化合物は、極めて広範囲かつ多彩な化合物を包含し、しかも、除く部分が複雑に入り組んでおり、そのすべてについて、完全な調査を行うことは困難である。一方、特許協力条約第 6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、特許協力条約第 5 条の意味において明細書に開示されているものは、同化合物の中のごく一部分に過ぎない。

したがって、請求の範囲 1-20 及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、この国際調査報告では、請求の範囲 1-20 の発明について、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて、合理的な負担の範囲内で、先行技術文献調査を行った。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ ~~COLOR~~ OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**